

Министерство образования и науки Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт природных ресурсов
Направление подготовки – Химическая технология
Кафедра технологии органических веществ и полимерных материалов

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Синтез хиральных 1-арил-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридинов на основе оксима пинокарвона и 1-арил-1Н-пиразоло-5-аминов

УДК 547

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4А	Устименко Юлия Павловна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
зав. кафедрой	Юсубов М.С.	д.х.н., профессор		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент	Креницына З.В.	к.т.н., доцент		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент	Чулков Н.А.	к.т.н., доцент		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
зав. кафедрой	Юсубов М.С.	д.х.н., профессор		

Томск – 2016 г.

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ООП

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Профессиональные компетенции</i>	
P1	Применять <i>глубокие</i> естественно-научные, математические и инженерные <i>знания</i> для создания <i>новых</i> материалов
P2	Применять <i>глубокие знания</i> в области современных технологий химического производства для решения <i>междисциплинарных</i> инженерных задач
P3	Ставить и решать <i>инновационные</i> задачи <i>инженерного анализа</i> , связанные с созданием материалов и изделий, с использованием системного анализа и моделирования объектов и процессов химической технологии
P4	Разрабатывать химико-технологические процессы, <i>проектировать</i> и использовать <i>новое</i> оборудование для создания материалов, конкурентоспособных на <i>мировом</i> рынке
P5	Проводить теоретические и экспериментальные <i>исследования</i> в области создания <i>новых</i> материалов, современных химических технологий, нанотехнологий
P6	Внедрять, <i>эксплуатировать</i> современные высокотехнологичные линии автоматизированного производства, обеспечивать их <i>высокую эффективность</i> , соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды
<i>Универсальные компетенции</i>	
P7	Использовать <i>глубокие знания</i> по <i>проектному менеджменту</i> для ведения <i>инновационной</i> инженерной деятельности с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности
P8	<i>Активно</i> владеть <i>иностраным языком</i> на уровне, позволяющем работать в иноязычной среде, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности
P9	Эффективно работать индивидуально, в качестве <i>члена и руководителя группы</i> , состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность <i>следовать корпоративной культуре</i> организации
P10	Демонстрировать <i>глубокие знания социальных, этических и культурных аспектов</i> инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах <i>устойчивого развития</i>
P11	<i>Самостоятельно учиться</i> и непрерывно <i>повышать квалификацию</i> в течение всего периода профессиональной деятельности

Министерство образования и науки Российской Федерации
 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
 высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт природных ресурсов

Направление подготовки: Химическая технология

Кафедра технологии органических веществ и полимерных материалов

УТВЕРЖДАЮ:

Зав. кафедрой

_____ Юсубов М.С.
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ4А	Устименко Юлии Павловне

Тема работы:

Синтез хиральных 1-арил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов на основе оксима пинокарвона и 1-арил-1Н-пиразоло-5-аминов

Утверждена приказом проректора-директора ИПР
 Дмитриева А.Ю.

От 30.03.2016, 2460/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Объект исследования – реакция оксима пинокарвона с 1-арил-1Н-пиразоло-5-аминами, содержащими ароматические и гетероциклические фрагменты, приводящая к получению хиральных 1-арил-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридинов. Сырье – α-пинен, 1-арил-1Н-пиразоло-5-амины с ароматическими и гетероциклическими фрагментами.</p>
<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по</i></p>	<p>Литературный обзор Результаты и обсуждение Экспериментальная часть Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение Социальная ответственность Выводы по работе</p>

<i>работе).</i>	
Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	Презентация
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>	
Раздел	Консультант
Циклические кетоны как прекурсоры для создания центров хелатирования металлов	д.х.н., профессор Юсубов М.С..
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	к.т.н., Криницына З.В.
Социальная ответственность	к.т.н., доцент Чулков Н.А.
Literature review	ст. преподаватель, Рыманова И.Е.
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
На русском: Литературный обзор	
На английском: Literature review	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	
---	--

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
зав. кафедрой	Юсубов М.С.	д.х.н., профессор		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМЗБ	Устименко Юлия Павловна		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 54 с., 1 табл., 24 источника, 5 прил.

Ключевые слова: оксим пинокарвона, 1-арил-1Н-пиразоло-5-амины, хиральные 1-арил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридины, гидразины, пиридин, фенантролин, флуоресцентные свойства.

Объектом исследования являются: реакция оксима пинокарвона с 1-арил-1Н-пиразоло-5-аминами, содержащими ароматические и гетероциклические фрагменты, приводящая к получению хиральных 1-арил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов.

Цель работы – разработка метода синтеза хиральных 1-Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов на основе оксима пинокарвона и 1-арил-5-аминопиразолов.

В процессе исследования изучали взаимодействие оксима пинокарвона и 1-арил-1Н-пиразоло-5-аминов. Разработанные методики в дальнейшем могут применяться для получения 1-Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов содержащих различные ароматические заместители.

В ходе исследования был получен ряд 1-арил-1Н-пиразоло-5-аминов, содержащих гетероциклические и ароматические фрагменты и на их основе синтезировано пять новых 1-Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов.

Область применения: синтезированные хиральные 1-Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридины могут представлять интерес в качестве лигандов для создания комплексов обладающих необычными флуоресцентными свойствами и создания новых катализаторов для стереоселективной координационной полимеризации.

Экономическая эффективность/значимость работы достаточно высока, так как данный продукт отсутствует на российском рынке, а произведенный за границей имеет высокую цену.

Обозначения и сокращения

ЯМР – ядерный магнитный резонанс;

ИК – инфракрасная спектроскопия;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

SDS – 1-додекансульфонат натрия;

ТЕВАС – бензилтриэтиламмонийхлорид;

ТГФ – тетрагидрофуран;

ДМФА – диметилформамид.

Оглавление

Введение.....	9
1 Методы синтеза пиридинов (литературный обзор).....	11
1.1 Двухкомпонентные реакции	11
1.1.1 Реакции аминопиразола с алкенами, несущими акцепторные заместители	11
1.1.2 Двухкомпонентные реакции с β -карбонильными соединениями.....	17
1.2 Трехкомпонентные реакции.....	20
2 Синтез хиральных 1-арил-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов на основе оксима пинокарвона и 1-арил-1Н-пиразоло-5-аминов (результаты и обсуждение) ...	22
Синтез пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов.....	23
3 Экспериментальная часть.....	26
Спектрально-аналитические методы	26
Хроматографические методы	26
Подготовка растворителей.....	27
Характеристика исходных веществ	27
Синтез 3-иминобутанонитрила (76).....	30
Синтез 2-гидразинопиридина (75b).....	30
Синтез 2-гидразино-1,10-фенантролина (75a)	31
Синтез сопряженного оксима пинокарвона (86).....	31
Синтез 2,2'-бипиридина N,N'-диоксида (82)	31
Синтез 6,6'-дихлор-2,2'- бипиридина (83a).....	32
Синтез 6,6'-дигидразо-2,2'- бипиридина (84)	32
Синтез 3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амин (77b).....	33
Синтез 1-(1,10-фенантролин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амин (77a).....	33

Синтез 1,1'-(метилен-бис(4,1-фенилен))бис(3-метил-1Н-пиразол-5-амин) (77e).....	34
Синтез (5S,7S)-6,6-диметил-1-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1Н-5,7- метилпиразоло[3,4-b]хинолин (87a).....	34
Синтез (5S,7S)-1-(2,6-диметилфенил)-6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-1Н-5,7- метилпиразоло[3,4-b]хинолин (87b).....	35
Синтез бис(4-((5S,7S)-3,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-1Н-5,7- метиленопиразоло[3,4-b]хинолин-1-ил)фенил)метан (87c).....	35
Синтез (5S,7S)-6,6-диметил-1-(1,10-фенантролин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро- 1Н-5,7-метиленопиразоло[3,4-b]хинолин (87e)	36
Синтез (5S,7S)-6,6-диметил-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-1Н-5,7- метиленопиразоло[3,4-b]хинолин (87d).....	36
Выводы	39
Список литературы	40

Введение

Оптически активные соединения играют важную роль, как в научных исследованиях, так и в повседневной жизни. Для получения вещества в оптически активном виде из ахирального предшественника необходимо использование либо асимметрических физических факторов (например, поляризованного света), либо каких-нибудь хиральных реагентов. Таким образом, для асимметрического синтеза требуются «первичные источники хиральности», которые чаще всего извлекаются из природного сырья [1, 2]. Традиционно для этих целей используют аминокислоты, алкалоиды, углеводы, терпены и терпеноиды, а также некоторые оксикислоты (винную, молочную и др.). Доступность и широкая распространенность монотерпеновых углеводов позволяют применять их в качестве удобного первичного источника хиральности. Поэтому их удобно использовать в качестве «строительных блоков» для синтеза хиральных лигандов, которые будут иметь определенный набор и расположение гетероатомов. Среди прочих хиральных молекул на основе монотерпенов в последние два десятилетия повышенный интерес вызывают пиридиновые производные [3, 4]. Это связано с возможностью получения лигандов с длинной сопряженной системой, например, при введении фенильных заместителей, сшивке пиридиновых фрагментов в би- и терпиридины, создании фенантролиновой системы. Комплексы на основе таких лигандов могут иметь интересные флуоресцентные свойства [5, 6].

Еще одной причиной, обусловившей интерес к данной теме, является использование хиральных пиридиновых производных в качестве катализаторов в реакциях координационной полимеризации поли-трет-бутилакрилатов [7].

Цель данной работы

Целью данной работы является разработка метода синтеза хиральных 1-Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов на основе оксима пинокарвона и 1-арил-5-аминопиразолов.

Научная новизна

Был разработан новый метод получения 1-Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов на основе оксима пинокарвона и 1-арил-5-аминопиразолов и впервые были синтезированы хиральные 1-Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридины, содержащие пинановый остов.

Практическая значимость работы

Область применения: синтезированные хиральные 1-Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридины могут представлять интерес в качестве лигандов для создания комплексов обладающих необычными флуоресцентными свойствами и создания новых катализаторов для стереоселективной координационной полимеризации.

1. Методы синтеза пиридинов (литературный обзор)

В данном обзоре представлены методы синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. Основные методы их получения заключаются во взаимодействии 5-аминопиразолов с α,β -ненасыщенными кетонами и их производными. Литературные источники классифицированы по количеству компонентов, вступающих в реакцию образования пиразоло[3,4-*b*]пиридинов: двух- и трехкомпонентные.

1.1 Двухкомпонентные реакции

1.1.1 Реакции аминопиразола с алкенами, несущими акцепторные заместители

В данном разделе будут описаны двухкомпонентные реакции образования пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, где одной компонентой является аминопиразол, а второй алкен с акцепторными заместителями (схема 1).

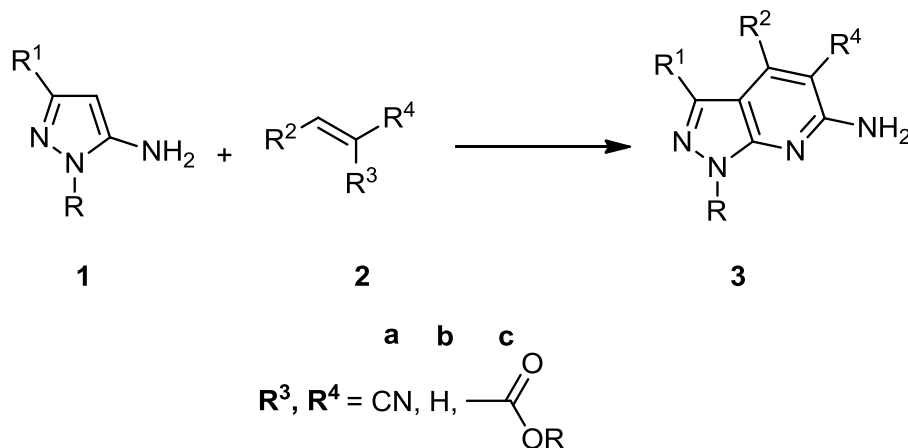


Схема 1

Предположительный механизм реакции представлен на схеме 2. В результате присоединения по Михаэлю 5-аминопиразола к алкену **2a** на первой стадии образуется промежуточное соединение **4**. Затем происходит внутримолекулярная циклизация с образованием дигидропиридина **5** и

дальнейшее окисление с образованием продукта реакции **3a**. Чаще всего окислителем выступает кислород воздуха.

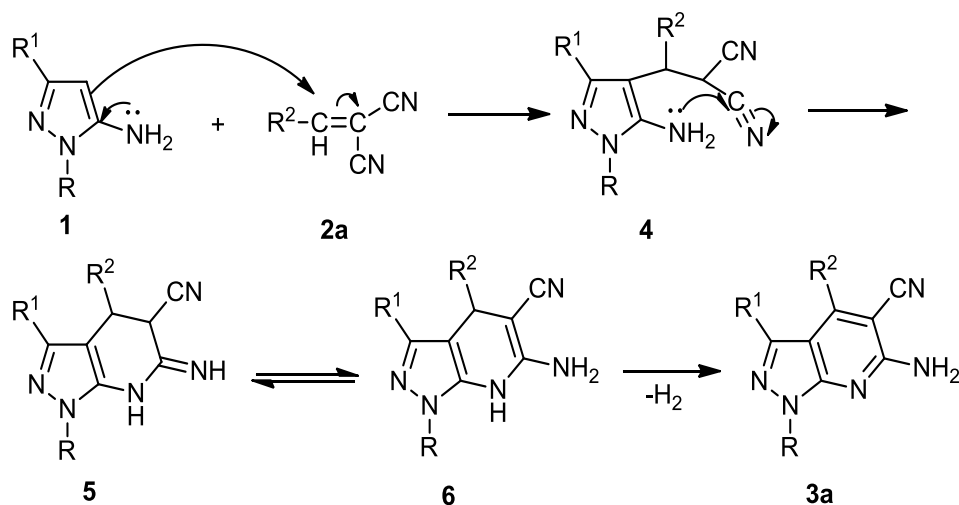


Схема 2

Одними из наиболее простых и часто встречающихся методов получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов являются реакции гетероциклизации 1-арил-5-аминопиразолов **7** с α,β -ненасыщенными кетонами **9** или их предшественниками, такими как β -диметил-аминокетоны (основания Манниха) **10** (схема 3), бензилиденовыми (**8a**) и метоксиметиленовыми (**8b**) производными кислотами Мельдрума [1, 2].

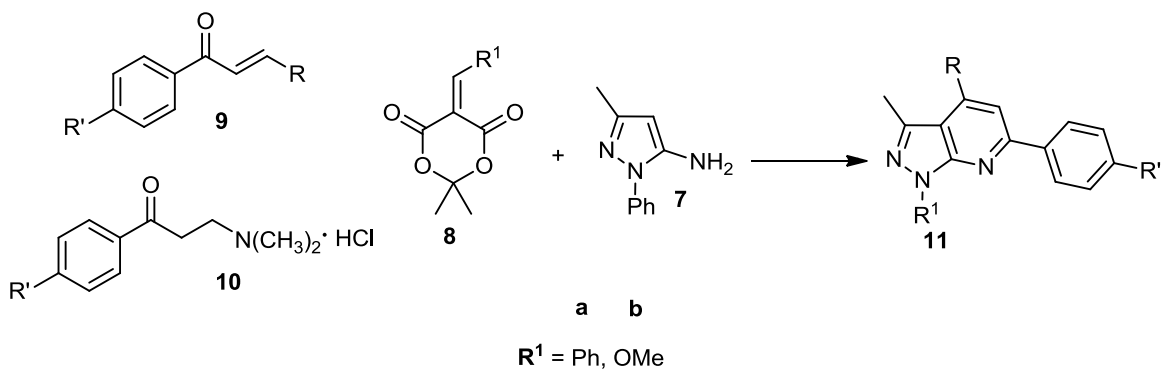


Схема 3

Использование другого класса алкенов с акцепторными заместителями описано в статье [3]. Методика синтеза новых пиразоло[3,4-*b*]пиридинов из бензилиденмалонодинитрила, этил бензилиденоцианоацетата и аминопиразолов была следующая. Растворы 5-аминопиразола и соединений

12 или **14** в эквимольных количествах кипятили в абсолютном этаноле в присутствии триэтиламина 1-1,5 часа. Выходы продуктов **13a-d** и **15a-d** достигали 60-85 % (схема 4).

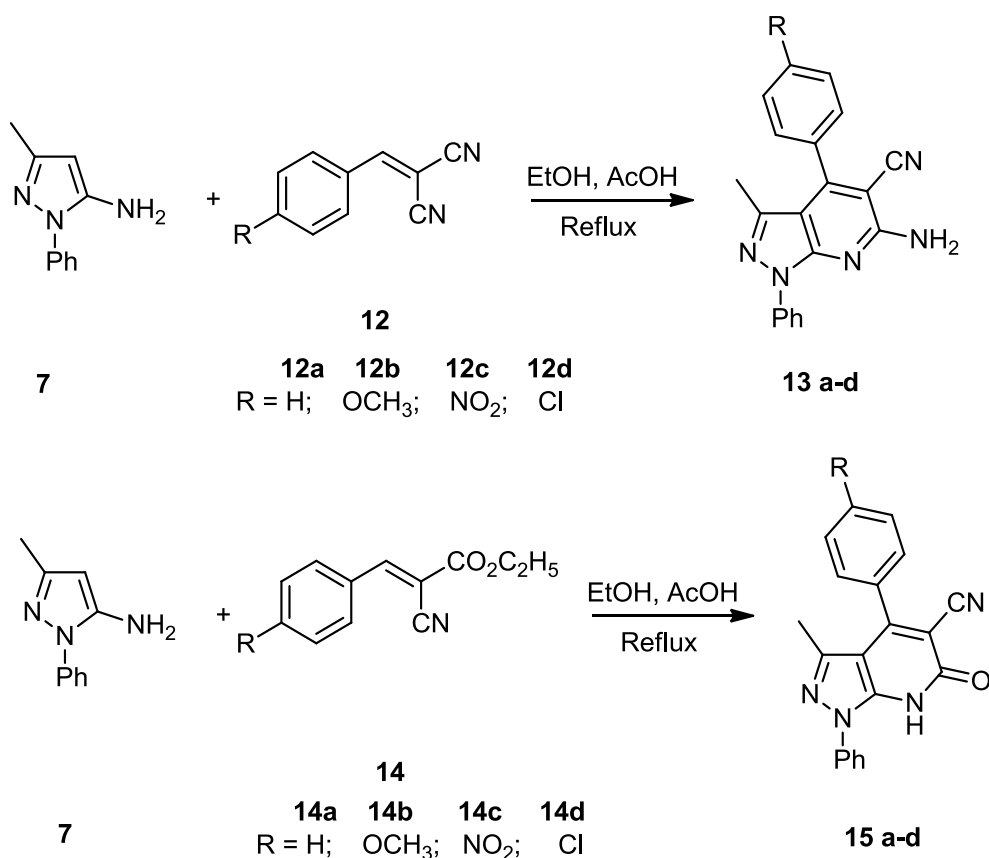


Схема 4

Аналогичная реакция 5-аминопиразола с бензиледен малондинитрилом **12** описываются и в работе [4], но в этом случае в качестве растворителя использована вода в присутствии катализаторов 1-додекансульфонат натрия (SDS) или бензилтриэтиламмонийхлорид (TEBAC). Экспериментально установлено, что SDS является лучшим катализатором, чем TEBAC.

В статье [5] описывается оптимизация условий протекания реакции 4-нитробензилиденмалондинитрила (**12c**) и 5-амино-3-метил-1-фенилпиразола (**7**) в ионной жидкости (1-бутил-3-метил-имидазол тетрафторобрата – [bmim][BF₄]) при различных температурах. Так, после 1 часа при комнатной температуре образуется соединение **16** (схема 5), а если

нагреть эту реакционную смесь до температуры 80°C, то соединение **16** превращается в соединение **13c**, при этом атмосферный кислород выступает в качестве окислителя. Далее авторы попробовали провести трехкомпонентную реакцию с соответствующим альдегидом, малондинитрилом и 5-амино-3-метил-1-фенилпиразолом. При комнатной температуре было получено соединение **16** с выходом 95%, а при 80°C соединение **13c** с выходом 93%. Ионная жидкость была регенерирована после выделение продукта и использованная неоднократно и только после пятикратного использования наблюдалось небольшое уменьшение выходов **16**, **13c**. Также в работе [5] сравнили эффективность ионной жидкости и обычных растворителей (этанол, толуол, ТГФ). Установили, что в случае обычных растворителей время реакции увеличивается, продукт получается более грязный, а выходы понизились до 65%.

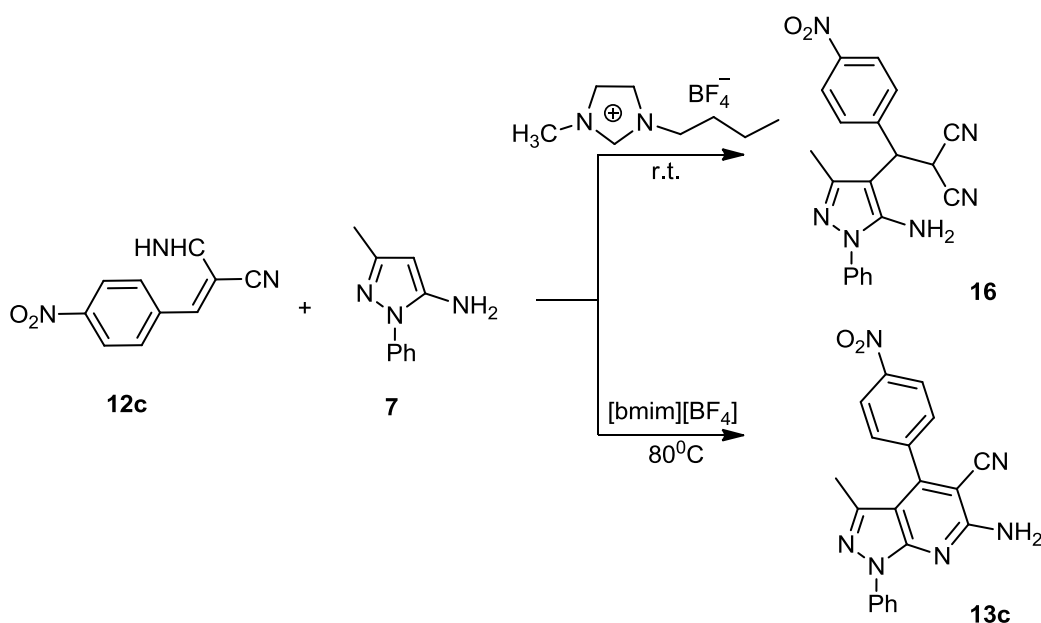


Схема 5

Каталитический эффект [bmim][BF₄] может быть объяснен наличием протона во втором положении фрагмента имидазола и его кислотностью. Образование водородной связи между [bmim]⁺ и кислородом карбонильной

группы, а также водородной связи между [bmim]⁺ и азотом цианогруппы облегчает протекание конденсации Кновенагеля между альдегидом и малононитрилом и далее присоединение по Михаэлю аминопиразола и последующую циклизацию [6].

В реакциях циклоконденсации 5-аминопиразолов с такими 1,3-диэлектрофилами, как соединение **18** [7] могут образовываться два региоизомера пиразоло[3,4-*b*]пиридина **20а-с** и **21а-с**.

В этом случае было установлено, что при проведении реакции в кипящем метаноле в течение 20 часов образуются пиразоло[3,4-*b*]пиридины **20а-с** с выходами 40-53% (схема 6).

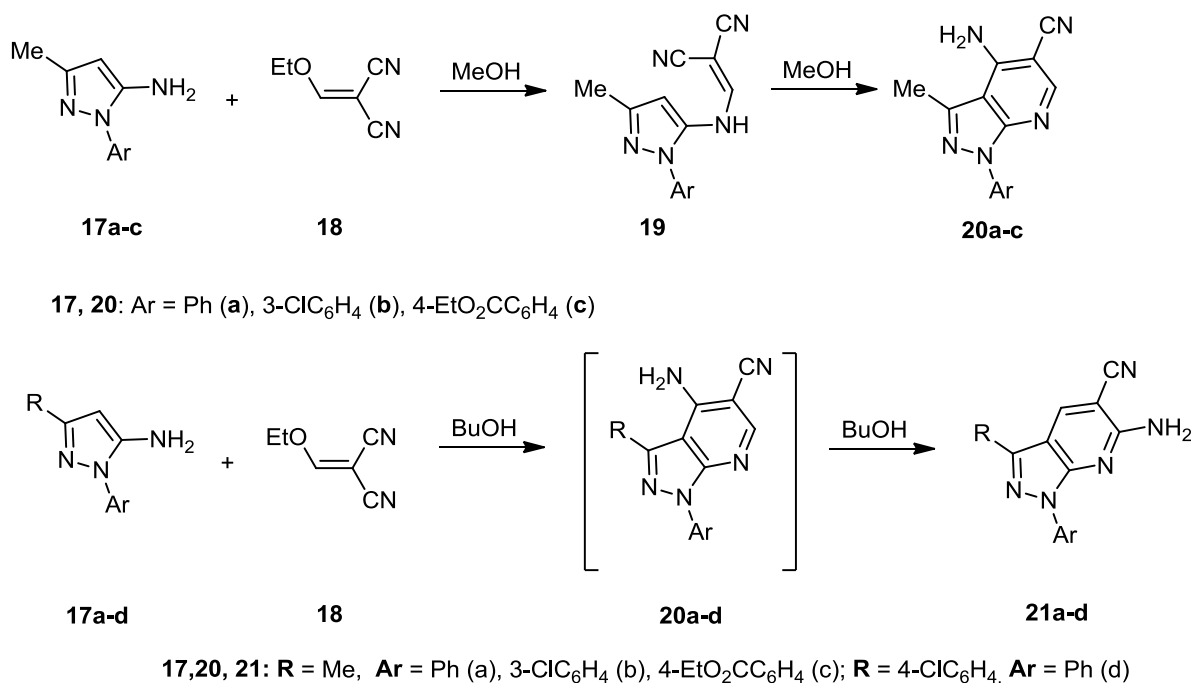


Схема 6

В то же время, нагревание 5-аминопиразолов **17а-d** с этоксиметилиденомалондинитрилом **18** в кипящем бутиловом спирте в течение 20 часов дают пиридины **21а-d** с выходами 57-65% [7].

По-видимому, при нагревании исходных реагентов при кипящем бутаноле, первоначально образуется пиразолопиридин **20а-с** (кинетически контролируемый продукт), который далее изомеризуется в термодинамически более устойчивое соединение **21а-с**. Можно

предположить, что изомеризация включает реакцию последовательное раскрытия пиридинового кольца в соединении **20** с расщеплением С-С связи, прототропную изомеризацию, [1,3] сдвиг $-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{C}=\text{NH}$ группы, и замыкание кольца с образованием новой С-Н связи (схема 7).

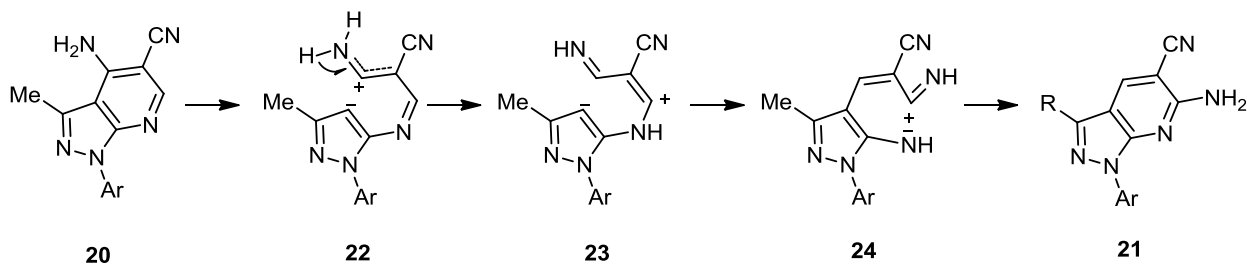


Схема 7

В статье [8] рассматриваются синтезы новых пиразолов и пиразоло[3,4-*b*]пиридинов с использованием 5-амино-3-метил-1-фенилпиразола **7** в качестве ключевого исходного соединения.

Чтобы получить соединения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **26**, **27** сначала надо синтезировать **25** из этоксиметилен-малонодинитрила или этил 2-циано-3-этоксиакрилата и аминопиразола **7** в этанольном растворе (схема 8).

Этиламиноцианоакрилатная группа в пятом положении в соединении **25b** была использована для получения пиразоло[3,4-*b*]пиридина. Для этого **25b** кипятят в нитробензоле в присутствии безводного AlCl₃, что приводит к циклизации и образованию 3-метил-4-оксо-1-фенил-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрила **26**. Нагревание **25b** в POCl₃ позволяет получить соединение **27**. Соединение **26** переходит в соединение **27** при нагревании в смеси POCl₃ и PCl₅ (схема 8, реакции ii и iii) [8].

Для получения пиразоло[3,4-*b*]пиридина **30** сначала был синтезирован альдегид **29**, который далее реагирует с ацетилацетоном или с ацетофеноном (vi) в кислой среде с образованием искомого продукта [8].

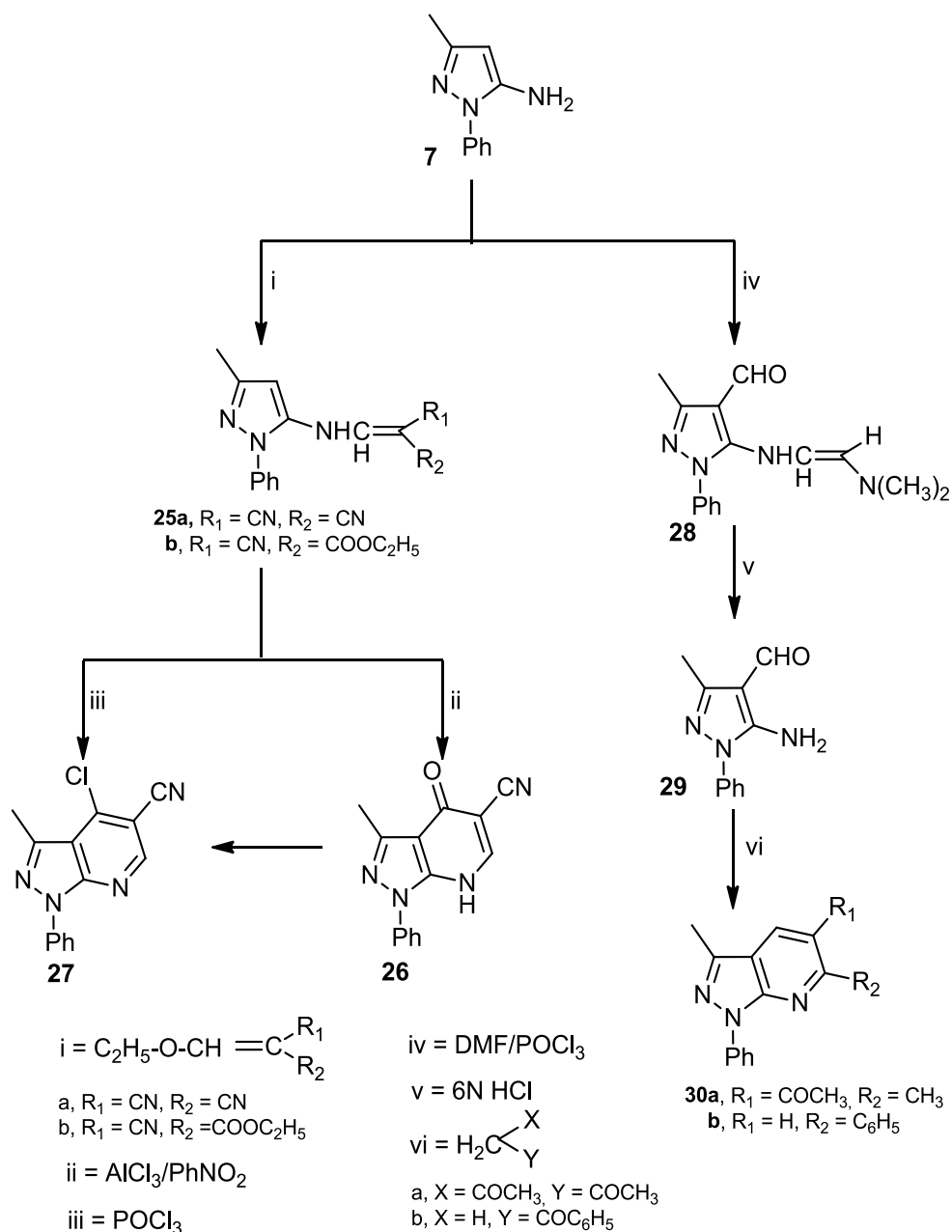
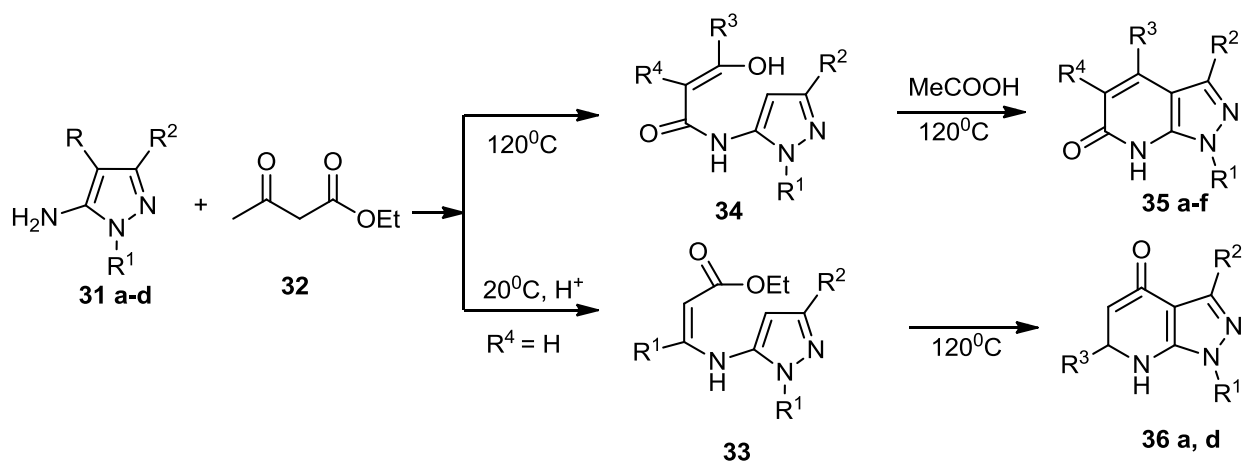


Схема 8

1.1.2 Двухкомпонентные реакции с β-карбонильными соединениями

В случае взаимодействия ацетоуксусного эфира и 5-амино-3-метилфенилпиразолов **31**, приводит в зависимости от условий к образованию амидов **34** или кротонатов **33**. Далее термическая конденсация или

конденсация в присутствии кислот дает пиразолопиридоны **35** и **36** соответственно [9].



31 a-d R = H, **e, f** R = Me, **a, c, f** R₁ = Ph, **b, d, e** R₁ = Me, **a, b** R₂ = Me, **c, d** R₂ = Ph, **e, f** R₂ = Et; **35 a, b, e, f** R₁ = Ph, **c, d** R₁ = Me, **a-f** R₂ = Me, **a, c, e, f** R₃ = Me, **b, d** R₃ = CF₃, **a-d** R₄ = H, **e** R₄ = Et, **f** R₄ = Me; **36 a** R₁ = Ph, R₂ = R₃ = Me; **d** R₁ = R₂ = Me, R₃ = CF₃

Схема 9

В случае же конденсации 5-амино-1,3-диметилпиразола **31b** с трифтороацетоуксусным эфиром **36** получают смесь пиразолопиридинов **35d** и **38** (схема 10).

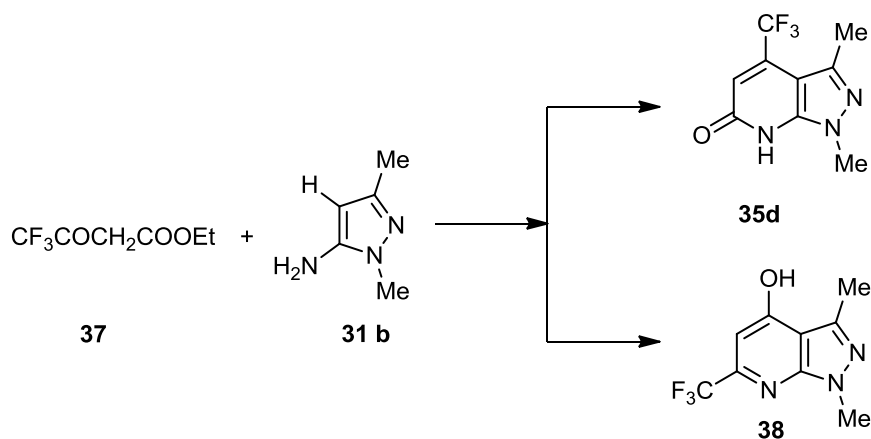
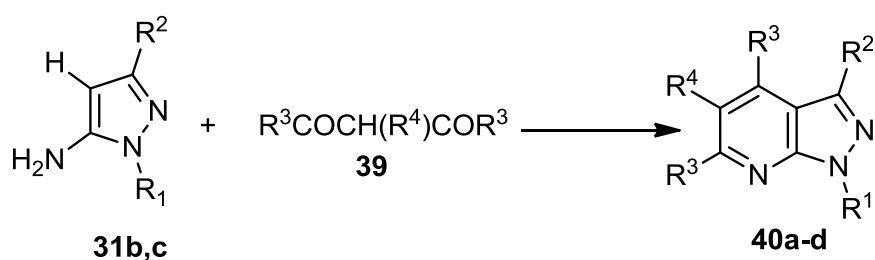


Схема 10

Конденсация β-дикетонов (за исключением дибензоилметана) с 5-аминопиразолами проходит без сложностей при нагревании эквимольного количества обоих компонентов при 150-160°C с отгонкой воды. Все пиразоло[4,5-*b*]пиридины **40** получены с высокими выходами (схема 11).



b $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$; c $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$

Схема 11

Некоторые гидроксипиридины **45** ($\text{R}^6 = \text{H}$) получают термической циклизацией (120°C в течение 2 часа) из енамина **44**, который в свою очередь получается из соответствующего замещенного 5-аминопиразола **41** и диэтил(этоксиметил)ен)малоната **42** (схема 12). Другой подход заключается в нагревании 5-аминопиразолов **41** с диэтиловым эфиром ацилмалоновой кислоты **43** в полифосфорной кислоте ($235\text{-}255^\circ\text{C}$ в течение 2 часов в атмосфере азота) [10].

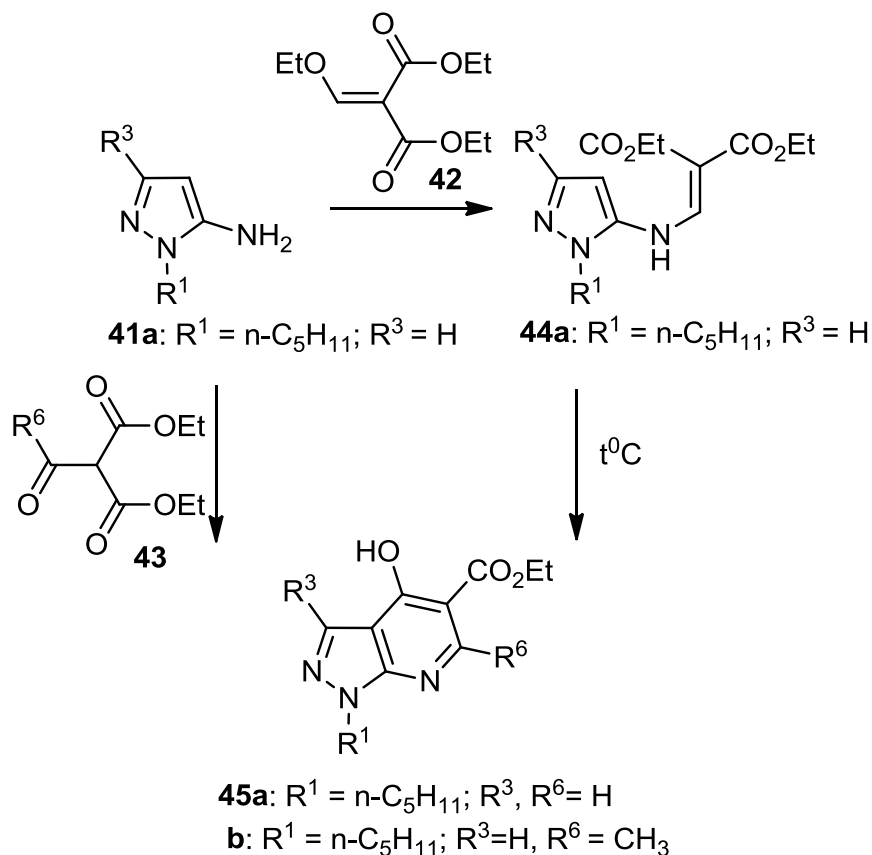


Схема 12

1.2 Трехкомпонентные реакции

Трехкомпонентные реакции в синтезе пиразоло[3,4-*b*]пиридинов позволяют уменьшить количество стадий, но при этом увеличивают выход побочных продуктов.

Основная стратегия построения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов с помощью трехкомпонентных реакций заключается в одновременном введении в реакционную смесь аминопиразолов, альдегидов и циклических кетонов.

В [12] были синтезированы пиразоло[3,4-*b*]пиридины **50** с помощью трехкомпонентной реакции альдегида **46**, 5-амино-3-метил-1-фенилпиразола **7** и 1Н-бензимидазола **47a-g** (схема 13). Взаимодействие этих реагентов при кипячении в уксусной кислоте (метод А) не заканчивается образованием соединений **51** через промежуточную частицу **48a-f**, вместо этого происходит ароматизация соединений **49a-f**, за счет отщепления *N,N*-диметиланилина при этом получают 4-незамещенные пиразоло[3,4-*b*]пиридины **50a-f** с выходом 69-95%. Реакция протекает гладко даже в случае соединения **47f**, которое содержит фурильный заместитель нестабильный в кислой среде. В ходе ароматизации, вызванной окислением (возможно атмосферным кислородом), сохраняется (диметиламино)фенильный заместитель, что приводит к образованию пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **51** с низкими выходами. С другой стороны, в случае с бензимидазолом **47g** ($R = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) в условиях метода А происходит окисление соединения **48g** с образованием пиразоло[3,4-*b*]пиридина **51g** (выход 50%) [12].

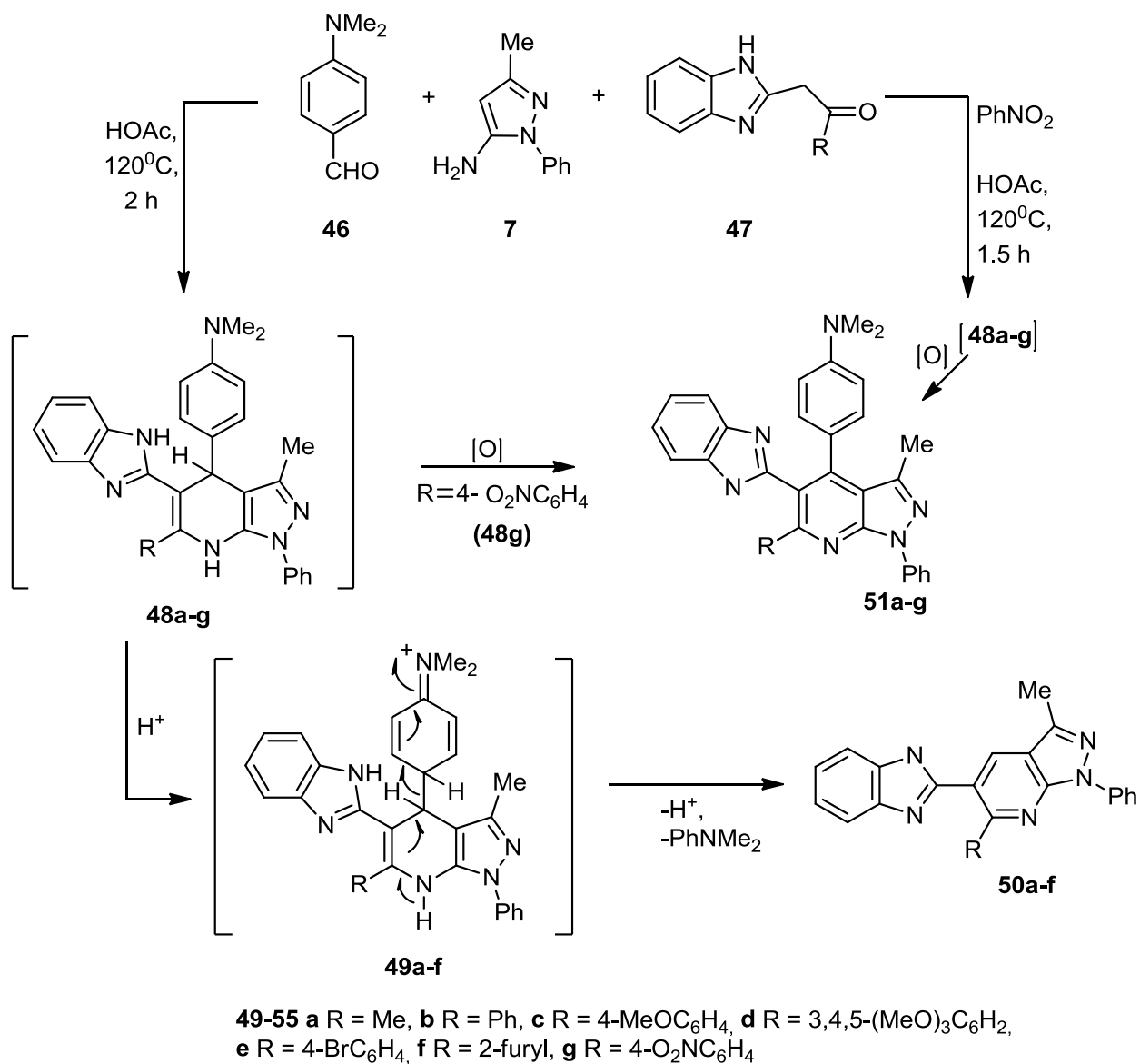


Схема 13

Авторами [13] была предложена методика синтеза, где в качестве растворителя была использована вода. При оптимизации синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **54** выяснили, что оптимальными условиями является время реакции 8 часов при температуре 90 °С. В этих условиях были использованы альдегиды **53** и получены пиразоло[3,4-*b*]пиридины **54** с высокими выходами (схема 14). Немаловажным преимуществом данной методики является получение чистых продуктов без дополнительной очистки [13].

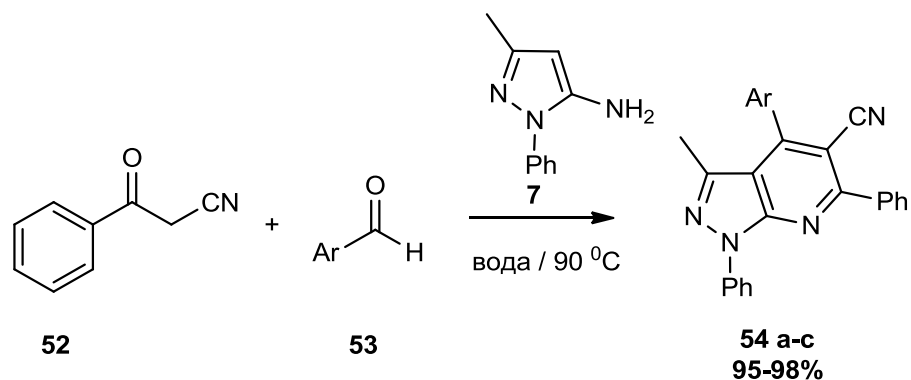


Схема 14

Еще одним простым и эффективным методом получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов является применение микроволнового излучения. В [14] описана трехкомпонентная реакция, приводящая к получению пиразоло[3,4-*b*]пиридина **57**. Реакционная смесь из 4-нитробензальдегида (**55**), цианотиоацетамида (**56**), и 5-амино-3-метил-1-фенилпиразола (**7**) в этаноле с добавлением каталитического количества пиперидина была помещена в СВЧ (250 W, температура 80°C) на 8 мин. В данной статье было проведено сравнение между использованием микроволнового излучения и стандартным нагреванием. Выяснили, что использование микроволнового нагрева поразительно сокращается время реакции до 8-15 мин с 7-10 ч, и заметно увеличиваются выходы продуктов с 58-72% до 81-91%. Аналогичные выводы представлены в работе [15], где сравнивали нагревание с помощью микроволнового излучения и обычным способом. В этом случае в качестве катализаторов использовали уксусную кислоту и триэтиламин (схема 15).

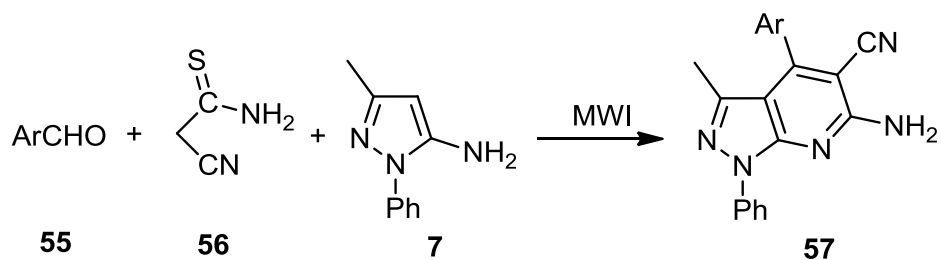


Схема 15

В работах [16, 17] найдены оптимальные условия (MW, 150°C, растворитель – этиленгликоль) для получения ряда 3'-индолил замещенных гетероциклов, в которых 3'-индолил группа находится в положение 6 пиазоло[3,4-б]пиридинового ядра. Было показано, что данный метод может быть применен не только для ароматических альдегидов с электроакцепторными или электронодонорными группами, но и к гетероциклическим и алифатическим альдегидам (схема 16). Было установлено, что в реакцию вступают различные замещенные по бензольному кольцу 3-цианоацетил индолы. Также наблюдались тонкие электронные эффекты: то есть, реакции, проводимые с ароматическими альдегидами, имеющие электроакцепторные группы протекали быстро и давали более высокие выходы; в то время как электронодонорные группы в кольце, а также гетероциклические и алифатические альдегиды, требуют более длительное время реакции и приводят к более низким выходам.

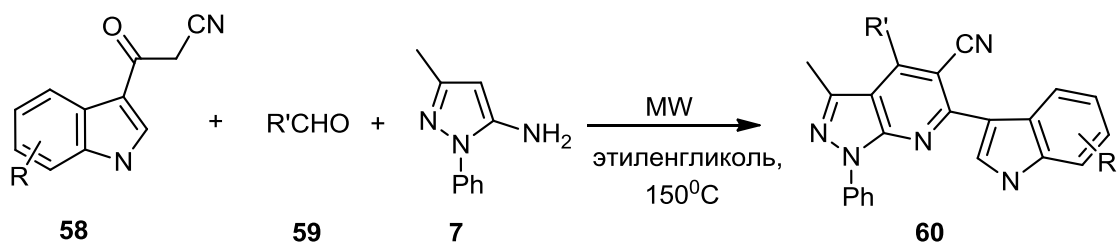


Схема 16

В работе [18] описана реакция циклоконденсации аминопиазолов **61**, нитрилов **62** и альдегидов **63** в присутствии ацетата аммония при 120°C в течение 20-25 минут с выходами 80-85% (метод А). В данной реакции не требуются растворители, а обработка водой реакционной смеси дает 100% извлечение продукта. Во время реакции ацетат аммония выступает в качестве основания для конденсации. По методу В удалось получить соединение **64** с использованием растворителя (EtOH) и катализатора (Et₃N), однако при этом

получаются более низкие выходы и соединение требует дополнительной очистки (схема 17).

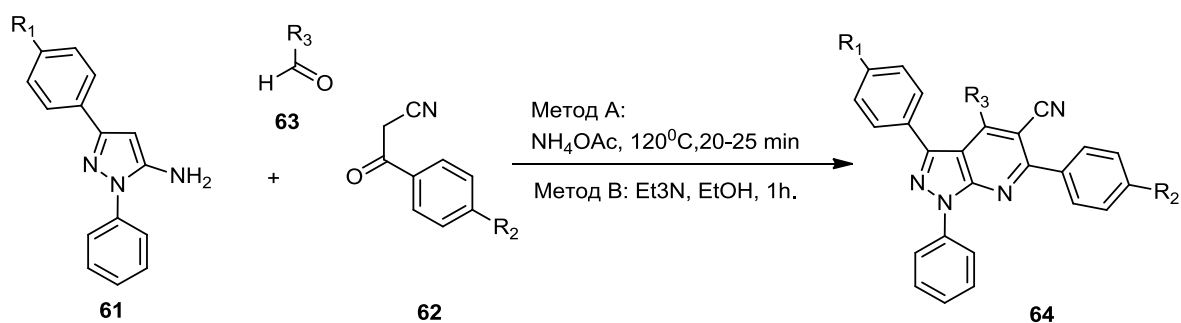


Схема 17

Другой вариант трехкомпонентного синтеза заключается в использовании СН-активного соединения, аминопиразола и 1,2-дикетона, что приводит к получению пиразоло[3,4-*b*]пиридина **67** (схема 18).

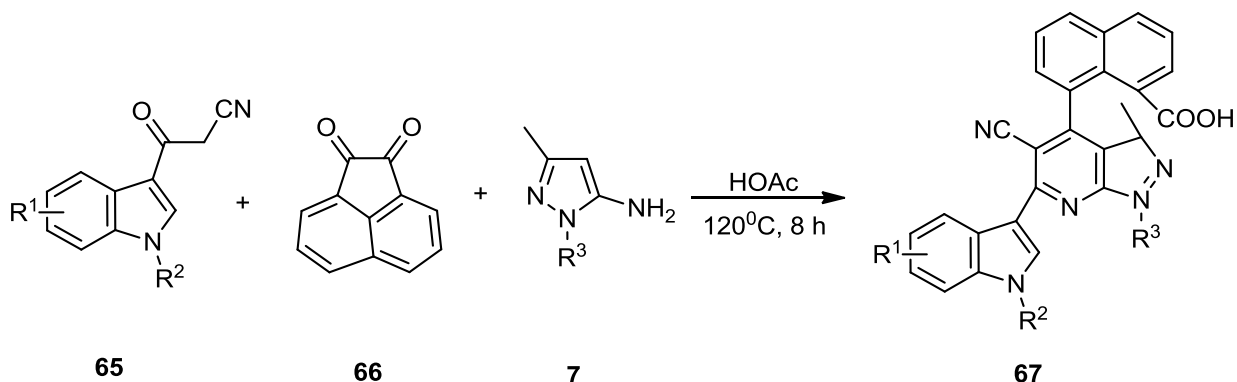


Схема 18

Предположительный механизм образования соединения **67** показан на схеме 14. На первой стадии конденсируются соединения **65** и **66** с образованием интермедиата **А**. Затем, по реакции Михаэля происходит присоединение аминопиразола **7** к интермедиату **68**, с последующей внутримолекулярной нуклеофильной циклизацией, протекающей через соединение **70**, с образованием **71**. После отщепления воды, образуется **72**. В присутствии окислителя, такого как кислород, **72** окисляется и превращается в **67** (схема 19).

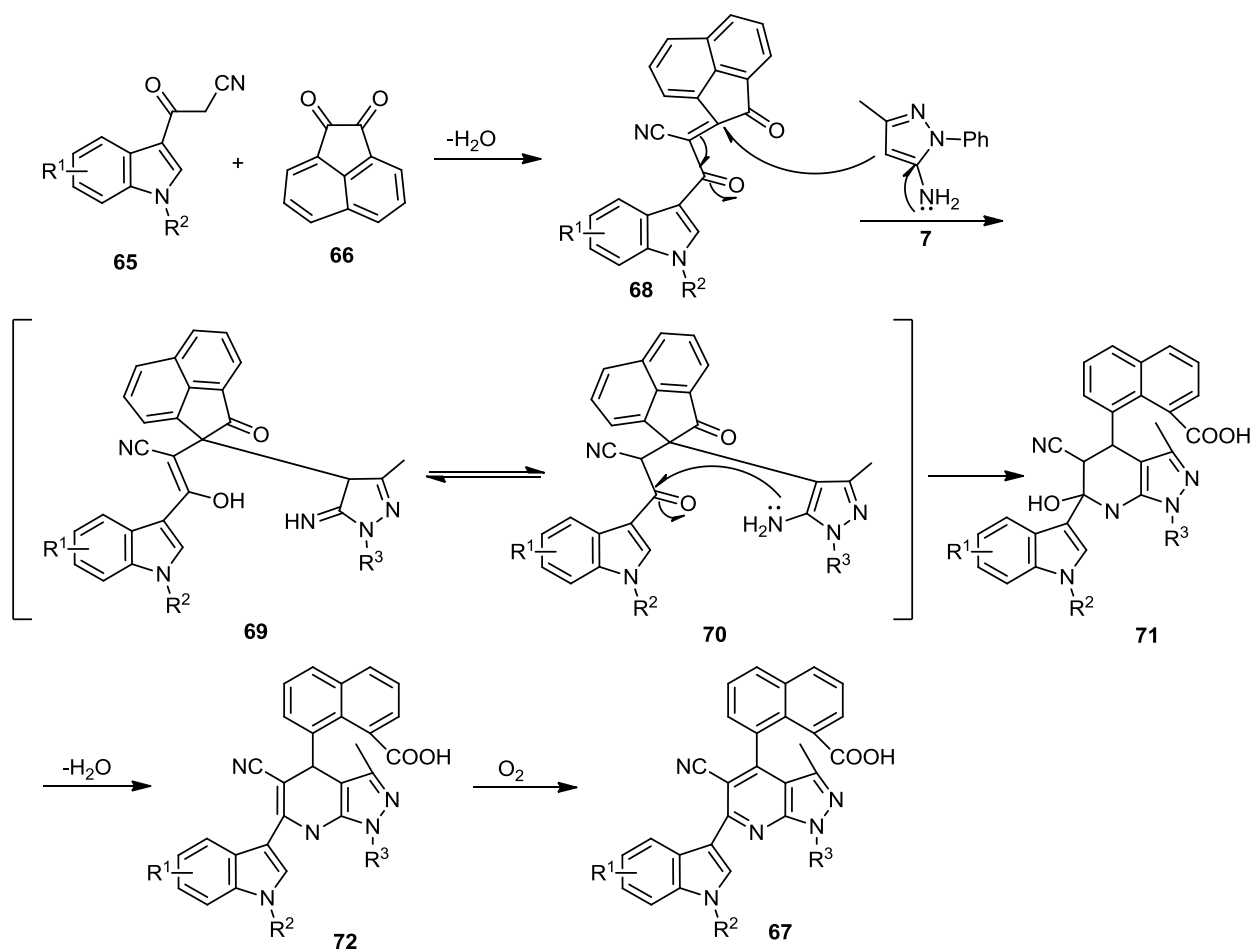


Схема 19

Заключение

По результатам литературного обзора можно сделать вывод, что получение пиразоло[3,4-*b*]пиридинов представляет собой интересную синтетическую задачу и к настоящему моменту разработан ряд методов, позволяющих успешно ее решать. В основном, такими методами являются двух- и трехкомпонентные реакции циклизации 1-арил-5-аминопиразолов с β-карбонильными соединениями, алифатическими и ароматическими альдегидами. В методах синтеза варьируются растворители и условия реакции. Наиболее интересные результаты были получены в условиях микроволнового излучения, в этом случае удалось значительно сократить время реакции и увеличить выходы.

3. Экспериментальная часть

Спектрально-аналитические методы¹

Спектры ЯМР записаны на приборах «Bruker AV-300» (^1H – 300.13 МГц, ^{13}C – 75.48 МГц), «Bruker AV-400» (^1H – 400.13 МГц, ^{13}C – 100.62 МГц), «Bruker DRX-500» (^1H -500.13 МГц ^{13}C -125.77 МГц). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировались для растворов с концентрацией 20 – 40 мг/мл при температуре +25 +30°C. В качестве внутреннего стандарта использовались остаточные сигналы растворителя (CDCl_3 Н 7.24 м.д. С 76.9 м.д.; DMSO-d_6 Н 2.50 м.д., С 39.51 м.д.). Знак констант спин-спинового взаимодействия не определяли. ИК спектры измерены на приборе «Bruker Vector-22». Масс-спектры получали на масс-спектрометре «DFS» (ЭУ, 70 эВ). УФ спектры записаны на приборе «HP 8453A». Для проведения реакций с использованием микроволнового излучения использовалась микроволновая система «SEM Discover». Флуоресценцию измеряли на флуоресцентном спектрофотометре «Varian Cary Eclipse».

Хроматографические методы

Для тонкослойной хроматографии использовали готовые пластинки «Sorbfil». Пятна компонентов обнаруживали: а) выдерживанием пластинок в парах йода, б) выдерживанием пластинок в растворе Драгендорфа, ванилина. Для адсорбционной колоночной хроматографии использовали силикагель с размером частиц 50–160 мкм производства ООО «ИМИД».

¹Спектры записаны в Лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН

Подготовка растворителей

Все использованные растворители: петролейный эфир, диэтиловый эфир, хлороформ, ацетонитрил, хлористый метилен, метанол, этанол, этилацетат использовали свежеперегнанными.

Характеристика исходных веществ

В работе использовались следующие соединения:

- Натрий металлический;
- 2-хлоро-1,10-фенантролин;
- Гидразингидрат;
- 2-хлорпиридин производства фирмы Fluka AG (каталожный номер 26280);
- Нитрозохлорид (-)- α -пинена, получали по стандартной методике, пропусканием газообразного хлористого нитрозила над раствором терпена;
- Триэтиламин высушенный и перегнанный над КОН;
- 2,2'Бипиридин производства фирмы Panreac (каталожный номер 366187);
- Пероксид водорода 30%;
- Оксихлорид фосфора;
- Пентахлорид фосфора;
- Аммиак, 25% водный раствор;
- Гидроксид калия квалификации «чда»;
- Концентрированная соляная кислота (с 1,19 г/см³);
- Ледяная уксусная кислота квалификации «хч».

Общая методика синтеза 1-арил-5-аминопиразолов (77a,b,e)

К соответствующему гидразину (**75a,b,e**) (1.5 г, 0.0014 моль) добавили 6 мл воды и 0,66 мл концентрированной соляной кислоты (0.0154 моль). Смесь нагрели до кипения и медленно прикапывали раствор 3-иминобутанонитрила (1.15 г, 0.014 моль) в изопропаноле (6 мл). После этого добавили 20 мл концентрированной соляной кислоты и кипятили смесь 2 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Для обработки в реакционную смесь добавляли 40% КОН, экстрагировали толуолом (3 × 25 мл). Объединенный органический экстракт осушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент этилацетат:петролейный эфир = 1:3). Для выделения соединения в виде кристаллов делали следующее: к продукту добавили 2 капли концентрированной соляной кислоты и 1 мл хлороформа, перемешивали сутки, отгоняли под вакуумом. Затем добавили 2 мл петролейного эфира и перемешивали до тех пор, пока соединение не закристаллизовалось.

Общая методика синтеза пиразоло[3,4-b]пиридина (87a-e)

I. К 10 мл ацетонитрила добавили FeCl₃·6H₂O (0.108 г, 0.0004 моль), оксим пинокарвона **86** (0.330 г, 0.002 моль) и 1-арил-5-аминопиразол **77a-c** (0.002 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Отогнали растворитель под вакуумом и поставили реакционную смесь в разогретую до 120°C масляную баню на 60 минут. Для обработки в реакционную смесь добавляли 1М HCl (10 мл) и этилацетат (10 мл) и перемешивали до полного растворения. Органическую фазу экстрагировали 1М HCl (2 × 10 мл). В объединенный водный экстракт добавили аммиак (pH ~ 9) и натрий виннокислый средний. Провели экстракцию этилацетатом (2 ×

20 мл), осушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на SiO_2 в градиентной системе этилацетат:петролейный эфир (10-40% EtOAc).

II. В стандартную ампулу микроволнового реактора поместили оксим пинокарвона **86** и 1-арил-5-аминопиразол **77a,d,e** (мольное соотношение указано далее при описании каждого полученного продукта). Ампулу нагрели в микроволновой печи при перемешивании, режим нагрева варьировали (см. табл.1). Продукт очищали колоночной хроматографией на SiO_2 в градиентной системе этилацетат:петролейный эфир (15-40% EtOAc).

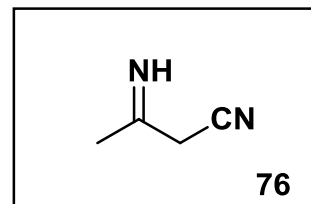
Таблица 1 – Получение пиразоло[3,4-b]пиридина в микроволновой печи

№	Мольное соотношение 86:77	Растворитель (толуол)	Na_2SO_4	T_1 , °C	t_1 , мин	T_2 , °C	t_2 , мин	T_3 , °C	t_3 , мин	Соотношение 87:77
1	2:1	–	–	150	10	215	15			0:1
2	2:1	3 мл	+	150	10	210	15	180	40	1:0
3	2:1	–	–	195	30	–	–	–	–	1:1
4	2:1+ $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.005)	2 мл	+	50	15	125	20	140	20	1:3
5	2:1	–	–	180	60	–	–	–	–	1:2
6	3:1	–	–	195	30	–	–	–	–	1:0,5
7	4:1	–	–	180	60	–	–	–	–	1:2
8	4:1	–	–	195	30	–	–	–	–	1:2

*Данные о составе были получены из спектров ЯМР ^1H реакционной смеси.

Синтез 3-иминобутанонитрила (76)

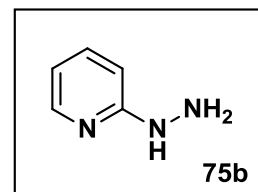
Перед началом синтеза перегнали ацетонитрил и петролейный эфир над P_2O_5 . К 40 г ацетонитрила добавили 50 г петролейного эфира (во избежание попадания воздуха) при перемешивали на магнитной



мешалке. Затем постепенно добавляли 10 г натрия. После окончания бурной реакции полученную смесь кипятили в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры отфильтровали осадок, убрали не вступивший в реакцию натрий. Для обработки в реакционную смесь добавляли воду, экстрагировали бензолом (3×50 мл). Объединенный органический экстракт осушили безводным Na_2SO_4 и сконцентрировали в вакууме. Кристаллы светло-желтого цвета, выход 84%. Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР 1H с литературными данными.

Синтез 2-гидразинопиридина (75b)

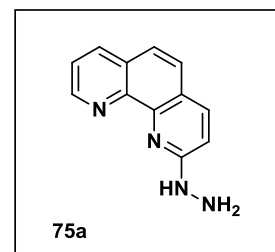
К 2-хлорпиридину (20 мл, 0.212 моль) добавили гидразин гидрат (80 мл), смесь нагревали при перемешивании в течение 6 часов при $120^\circ C$. После



охлаждения до комнатной температуры в реакционную смесь добавили этанол (4×50 мл) и отогнали растворитель под вакуумом, для того чтобы убрать остатки исходного гидразина гидрата. Добавили 50 мл диэтилового эфира и поставили смесь в холодильник. Отфильтровали и промыли холодным диэтиловым эфиром, выпавшие кристаллы. Продукт сушили в эксикаторе. Легкоплавкие кристаллы фиолетового цвета, выход 76%. Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР 1H с литературными данными.

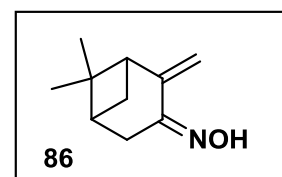
Синтез 2-гидразино-1,10-фенантролина (75a)

К 40 мл этанола добавили 2-хлоро-1,10-фенантролин (2 г, 0.010 моль) и гидразин гидрат (20 мл), смесь нагревали при перемешивании в течение 6 часов при 120°C. После охлаждения до комнатной температуры в реакционную смесь добавили этанол (4 × 50 мл) и отогнали растворитель под вакуумом. Для того чтобы убрать остатки исходного гидразина гидрата продукт промыли водой. Продукт сушили в эксикаторе. Кристаллы коричневого цвета, выход 79%. Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР ¹H с литературными данными.



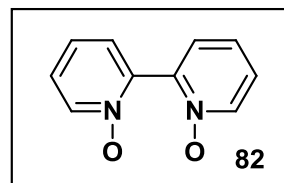
Синтез сопряженного оксима пинокарвона (86)

К 50 мл хлороформа добавили нитрозохлорид пинена (0.023 моль, 4.5381 г), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого добавили триэтиламин (0.0248 моль, 3.45 мл) и продолжали перемешивание в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали 1M HCl (3 × 50 мл). Объединенный органический экстракт осушили безводным Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент этилацетат:петролейный эфир = 1:3).. Прозрачные кристаллы, выход 96%. Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР ¹H с литературными данными.



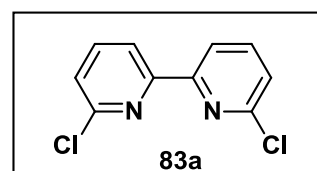
Синтез 2,2'-бипиридина N,N'-диоксида (82)

К 2.1 мл 30% пероксида водорода добавили раствор 2,2'-бипиридина (6.34 ммоль, 0.99 г) в 8мл ледяной уксусной кислоты. Смесь перемешивали при нагревании с воздушным холодильником в течение 3 часов. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и ставили в холодильник на 24 часа. Затем добавили 200 мл ацетона, отфильтровали кристаллы и сушили на воздухе. Кристаллы белого цвета, выход 88%. Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР ^1H с литературными данными.



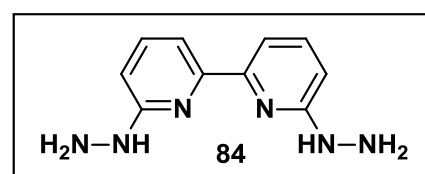
Синтез 6,6'-дихлор-2,2'- бипиридина (83а)

К 75 мл POCl_3 и PCl_5 (0.0034 моль, 0.706 г) добавили $\text{N,N}'$ -диоксид (0.106 моль, 20 г). Перемешивали при нагревании с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой до получения прозрачного раствора. После удаления избытка POCl_3 перегонкой, поместили раствор в ледяную баню, в которую медленно добавляли 100 мл воды. После завершения гидратации добавили аммиак (pH ~ 10), отфильтровали осадок, сушили на воздухе. По данным спектрам ЯМР получили смесь изомеров дихлорбипиридинов. Для разделения смеси провели отмывание 1М HCl (3 × 175 мл). Кристаллы серого цвета, выход 30%. Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР ^1H с литературными данными.



Синтез 6,6'-дигидразо-2,2'- бипиридина (84)

К 6,6'-дихлор-2,2'-бипиридину (5.93 г, 0.027 моль) добавили гидразин гидрат (120 мл) и

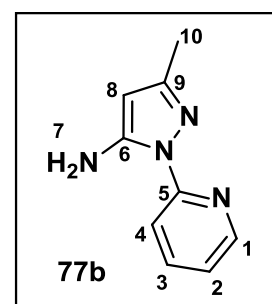


изопропанол (60 мл), смесь нагревали при перемешивании в течение 6 часов при 120°C. После охлаждения до комнатной температуры в реакционную смесь добавили этанол (4 × 50 мл) и отогнали растворитель под вакуумом, для того чтобы убрать остатки исходного гидразина гидрата. Для того чтобы убрать остатки исходного гидразина гидрата продукт промыли водой. Продукт сушили в эксикаторе. Кристаллы желтого цвета, выход 55%.

Синтез 3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амин (77b)

Получали по общей методике синтеза 1-арил-5-аминопиразолов. Кристаллы коричневого цвета, выход 44%.

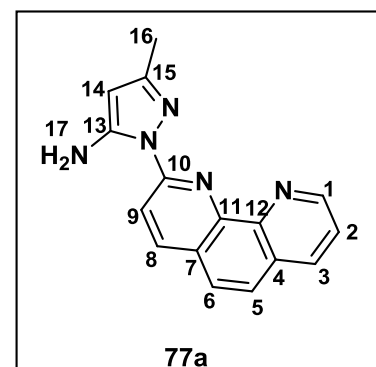
Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃ – CCl₄, δ, м.д.): 2,19 (с, 3H, H(10)), 5,25 (с, 1H, H(8)), 5,85 (с уш., 2H, H(7)), 7,00 (д.д.д, J=7,2 J=4,8 J=1,0 1H, H(2)), 7,72 (д.д.д, J=9 J=7,4 J=1,9 1H, H(3)), 7,9 (д.д.д, J=8,5 J=1,0 J=1,0 1H, H(4)), 8,26 (д.д.д, J=4,8 J=1,8 J=0,7 1H, H(1)).
Спектр ¹³C-ЯМР (CDCl₃ – CCl₄, δ, м.д.): 14,0 (C(10)), 89,9 (C(8)), 113,2 (C(4)), 119,1 (C(2)), 138,4 (C(3)), 146,10 (C(1)), 149,05 (C(9)), 150,70 (C(6)), 154,70 (C(5)).
ИК-спектр (приложение А) (KBr), N–H 3387 (асим.), N–H 3245 (сим.), C–N 1155.



Синтез 1-(1,10-фенантролин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амин (77a)

Получали по общей методике синтеза 1-арил-5-аминопиразолов. Кристаллы светло-желтого цвета, выход 41%.

Спектр ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, δ, м.д.): 1,76 (с, 3H, H(16)), 4,47 (с, 1H, H(14)), 6,76 (с, 2H, H(17)), 7,17 (д.д, J=4,3 J=4,3 1H, H(2)), 7,28 (д, J=8,7 1H, H(5)),

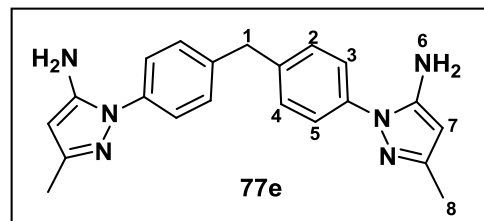


7,36 (д, $J=8,7$ 1H, H(6)), 7,78 (д, $J=8,73$ 1H, H(9)), 7,83 (д,д, $J=8,1$ $J=1,7$ 1H, H(3)), 7,88 (д, $J=8,73$ 1H, H(8)), 8,6 (д,д, $J=4,32$ $J=1,77$ 1H, H(1)). ^{13}C -ЯМР ($\text{CDCl}_3 - \text{CCl}_4$, δ , м.д.): 14,39 (C(16)), 88,4 (C(14)), 114,4 (C(9)), 123,6 (C(2)), 125,2 (C(5)), 125,3 (C(7)), 126,3 (C(6)), 129,20 (C(4)), 136,21 (C(3)), 139,5 (C(8)), 143,34 (C(15)), 144,97 (C(12)), 150,13 (C(1)), 150,81 (C(11)), 151,18 (C(10)), 153,43 (C(13)). ИК-спектр (приложение В) (KBr), N–H 3418 (асим.), N–H 3276 (сим.), C–N 1140. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 275,2 (17), 274,2 (23), 259,1 (26), 258,1 (14), 236,1 (18), 235,1 (100), 195,1 (35), 194,1 (19), 181,1 (10), 180,1 (14), 179,1 (38), 169,1 (11), 167,1 (12), 154,1 (10). Элементный состав: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5$, расчетное значение $m/z = 274,1087$, измеренное значение $m/z = 274,10$ ($\text{M}^+ - \text{H}$). Флуоресценция (приложение D).

Синтез 1,1'-(метилен-бис(4,1-фенилен))бис(3-метил-1H-пиразол-5-амин) (77e)

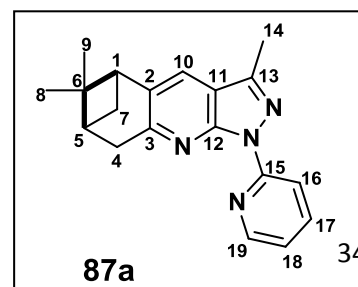
Получали по общей методике синтеза 1-арил-5-аминопиразолов. Кристаллы светло-желтого цвета, выход 30%.

Спектр ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2,20 (с, 6H, H(8)), 3,73 (с, 4H, H(6)), 5,41 (с, 2H, H(7)), 4,02 (с, 2H, H(1)), 7,23 (д,д, $J=3,3$ $J=1,9$, 4H, H(2), H(5)), 7,43 (д,д, $J=1,9$ $J=1,9$, 4H, H(3), H(4)).



Синтез (5S,7S)-6,6-диметил-1-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1H-5,7-метилпиразоло[3,4-b]хинолин (87a)

Получали по общей методике синтеза пиразоло[3,4-b]пиридинов (I, II). Кристаллы светло-желтого цвета, выход 11%.

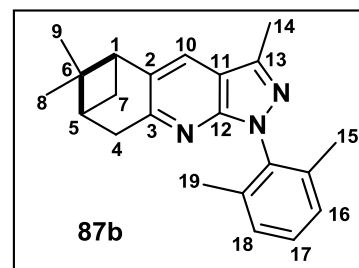


Спектр ^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 - \text{CCl}_4$, δ , м.д.): 0,61 (с, 3H, H(9)), 1,26 (д, $J=9,6$ 1H, H(7)), 1,39 (с, 3H, H(8)), 2,36 (д.д.д, $J=5,6$ $J=5,6$ $J=2,2$ 1H, H(5)), 2,57 (с, 3H, H(14)), 2,69 (дт, $J=9,6$ $J=5,8$ $J=5,2$ 1H, H(7)), 2,83 (т, $J=5,6$ $J=5,6$ 1H, H(1)), 3,23 (с, 1H, H(4)), 7,09 (д.д.д, $J=5,0$ $J=7,0$ $J=2,0$ 1H, H(18)), 7,43 (с, 1H, H(10)), 7,78 (д.д.д, $J=7,5$ $J=7,5$ $J=2,2$ 1H, H(17)), 8,56 (м, 1H, H(16)), 8,56 (м, 1H, H(19)). **Спектр ^{13}C -ЯМР** ($\text{CDCl}_3 - \text{CCl}_4$, δ , м.д.): 12,46 (C(14)), 24,43 (C(9)), 26,05 (C(8)), 32,45 (C(7)), 37,18 (C(4)), 39,74 (C(6)), 39,96 (C(5)), 46,98 (C(1)), 114,97 (C(16)), 115,11 (C(11)), 120,09 (C(18)), 124,97 (C(10)), 135,80 (C(2)), 137,66 (C(17)), 143,36 (C(13)), 148,73 (C(19)), 150,39 (C(12)), 151,50 (C(15)), 157,83 (C(3)). **УФ-спектр** (EtOH, λ_{max} , нм): 257 (ϵ 16586). **ИК-спектр** (приложение С). **Флуоресценция** (приложение Е).

Синтез (5S,7S)-1-(2,6-диметилфенил)-6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-1H-5,7-метилпиразоло[3,4-b]хинолин (87b)

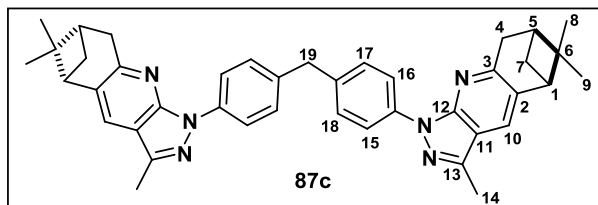
Получали по общей методике синтеза пиразоло[3,4-b]пиридинов (I). Кристаллы светло-желтого цвета, выход 13%.

Спектр ^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 - \text{CCl}_4$, δ , м.д.): 0,61 (с, 3H, H(9)), 1,29 (д, $J=9,4$ 1H, H(7)), 1,40 (с, 3H, H(8)), 1,95 (с, 6H, H(15) и H(19)), 2,33 (д.д.д, $J=5,9$ $J=5,9$ $J=2,6$ 1H, H(5)), 2,57 (с, 3H, H(14)), 2,70 (дт, $J=9,7$ $J=5,8$ $J=5,8$ 1H, H(7)), 2,88 (т, $J=5,9$ $J=5,9$ 1H, H(1)), 3,11 (с, 1H, H(4)), 7,14 (д, $J=7,6$ 2H, H(16)), 7,22 (м, 1H, H(17)) 7,49 (с, 1H, H(10)).



Синтез бис(4-((5S,7S)-3,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-1H-5,7-метиленопиразоло[3,4-b]хинолин-1-ил)фенил)метан (87с)

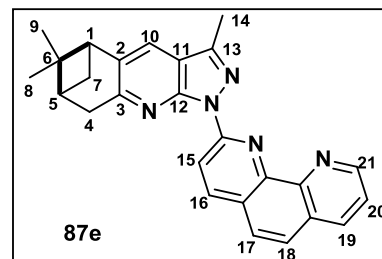
Получали по общей методике синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов (I). Кристаллы светло-коричневого цвета, выход 15%.



Спектр ^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 - \text{CCl}_4$, δ , м.д.): 0,61 (с, 6H, H(9)), 1,22 (д, $J=9,4$ 2H, H(7)), 1,40 (с, 6H, H(8)), 2,36 (д.д.д, $J=5,9$ $J=5,9$ $J=2,6$ 2H, H(5)), 2,55 (с, 6H, H(14)), 2,71 (дт, $J=9,7$ $J=5,8$ $J=5,8$ 2H, H(7)), 2,88 (т, $J=5,9$ $J=5,9$ 2H, H(1)), 3,21 (с, 2H, H(4)), 3,98 (с, 1H, H(19)), 7,48 (с, 2H, H(10)), 7,49 (д, 2H, H(17)), 8,13 (д, 2H, H(15)).

Синтез (5S,7S)-6,6-диметил-1-(1,10-фенантролин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1H-5,7-метиленопиразоло[3,4-*b*]хинолин (87e)

Получали по общей методике синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов (I, II).

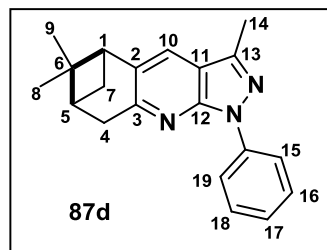


Спектр ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 0,61 (с, 3H, H(9)), 1,29 (д, $J=9,4$ 1H, H(7)), 1,40 (с, 3H, H(8)), 2,33 (д.д.д, $J=5,9$ $J=5,9$ $J=2,6$ 1H, H(5)), 2,57 (с, 3H, H(14)), 2,70 (дт, $J=9,7$ $J=5,8$ $J=5,8$ 1H, H(7)), 2,88 (т, $J=5,9$ $J=5,9$ 1H, H(1)), 3,11 (с, 1H, H(4)), 7,17 (д.д, $J=4,3$ $J=4,3$ 1H, H(20)), 7,36 (д, $J=8,7$ 1H, H(17)), 7,28 (д, $J=8,7$ 1H, H(18)), 7,49 (с, 1H, H(10)), 7,78 (д, $J=8,73$ 1H, H(15)), 7,83 (д.д, $J=8,1$ $J=1,7$ 1H, H(19)), 7,88 (д, $J=8,73$ 1H, H(16)), 8,6 (д.д, $J=4,32$ $J=1,77$ 1H, H(21)).

Синтез (5S,7S)-6,6-диметил-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-1H-5,7-метиленопиразоло[3,4-*b*]хинолин (87d)

Получали по общей методике синтеза пиразоло[3,4-b]пиридинов (II). Спектр ЯМР ^1H

Спектр ^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 - \text{CCl}_4$, δ , м.д.): 0,61 (с, 3H, H(9)), 1,29 (д, $J=9,4$ 1H, H(7)), 1,40 (с, 3H, H(8)), 2,33 (д.д.д, $J=5,9$ $J=5,9$ $J=2,6$ 1H, H(5)), 2,57 (с, 3H, H(14)), 2,70 (дт, $J=9,7$ $J=5,8$ $J=5,8$ 1H, H(7)), 2,88 (т, $J=5,9$ $J=5,9$ 1H, H(1)), 3,11 (с, 1H, H(4)), 7,14(д, $J=7,6$ 2H, H(16)), 7,22 (м, 1H, H(17)) 7,49 (с, 1H, H(10)), 8,28 (м, 2H, H(15)).



4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

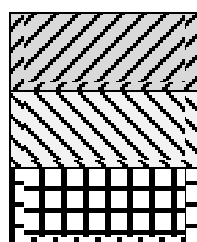
4.1 Предпроектный анализ

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Продукт: фармацевтические препараты (ФП) на основе пиразоло[3,4-*b*]пиридинов.

Целевой рынок: медицинские учреждения, предприятия фармацевтической отрасли, научно-исследовательские лаборатории.

	Вид продукта		
	ФП на основе пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов	ФП на основе 2-(аминометил)пиридина (Аналог 1)	ФП на основе 2-(хлорметил)пиридина и 6-аминогексановой кислоты (Аналог 2)
Малые			
Средние			
Крупные			



Медицинские учреждения

Научно-исследовательские лаборатории

Химико-фармацевтические предприятия

Рисунок 4.1 - Сегментирование рынка

При анализе рынка было обнаружено, что основными потребителями продукции являются медицинские учреждения, а также научно-

исследовательские лаборатории, где проводятся доклинические и клинические исследования.

4.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Детальный анализ конкурирующих разработок, существующих на рынке, необходимо проводить систематически, поскольку рынки пребывают в постоянном движении. Такой анализ помогает вносить коррективы в научное исследование, чтобы успешнее противостоять своим соперникам.

Целесообразно проводить данный анализ с помощью оценочной карты представленной в таблице 4.1.

Таблица 4.1 - Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы		Конкурентоспособность	
		Б _ф	Б _{кл}	К _ф	К _{кл}
Технические критерии оценки ресурсоэффективности					
1. Выход продукта	0,2	5	4	1	0,8
2. Время реакции	0,2	4	3	0,8	0,6
3. Качество продукта	0,1	5	3	0,5	0,3
4. Простота производства	0,1	3	4	0,3	0,4
5. Уровень шума	0,1	5	5	0,5	0,5
6. Безопасность технологии	0,1	5	3	0,5	0,3
Экономические критерии оценки эффективности					
1. Конкурентоспособность продукта	0,1	5	5	0,5	0,5
2. Цена	0,1	5	4	0,5	0,4
Итого	1	37	31	4,6	3,8

Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1.

K_1 – исходное вещество – ФП на основе пиразоло[3,4-b]пиридинов.

Коэффициент конкурентоспособности рассчитывается по формуле:

$$K = \frac{K_{\text{ф}}}{K_{\text{к1}}} = \frac{4,6}{3,8} = 1,21 > 1, \text{ конкурентоспособен}$$

Основными конкурентными преимуществами данного продукта является сравнительно высокий выход, а так же меньшее время реакции.

4.1.3 Диаграмма Исикава

Диаграмма причины-следствия Исикавы (Cause-and-Effect-Diagram) – это графический метод анализа и формирования причинно-следственных связей, инструментальное средство для систематического определения причин проблемы и последующего графического представления. Причинно-следственная диаграмма по технологическому параметру «выход продукта» представлена на рис.4.2. Этот показатель является наиболее важным как с технологической стороны, так и с экономической. Данная диаграмма помогает выявить основные причины возникновения проблем, анализ и структурирование процессов на предприятии, оценить причинно-следственные связи.

В ходе анализа диаграммы можно выявить основные причины нарушения технологии и проблемы при ее разработке со стороны инженеров и руководителей проекта.

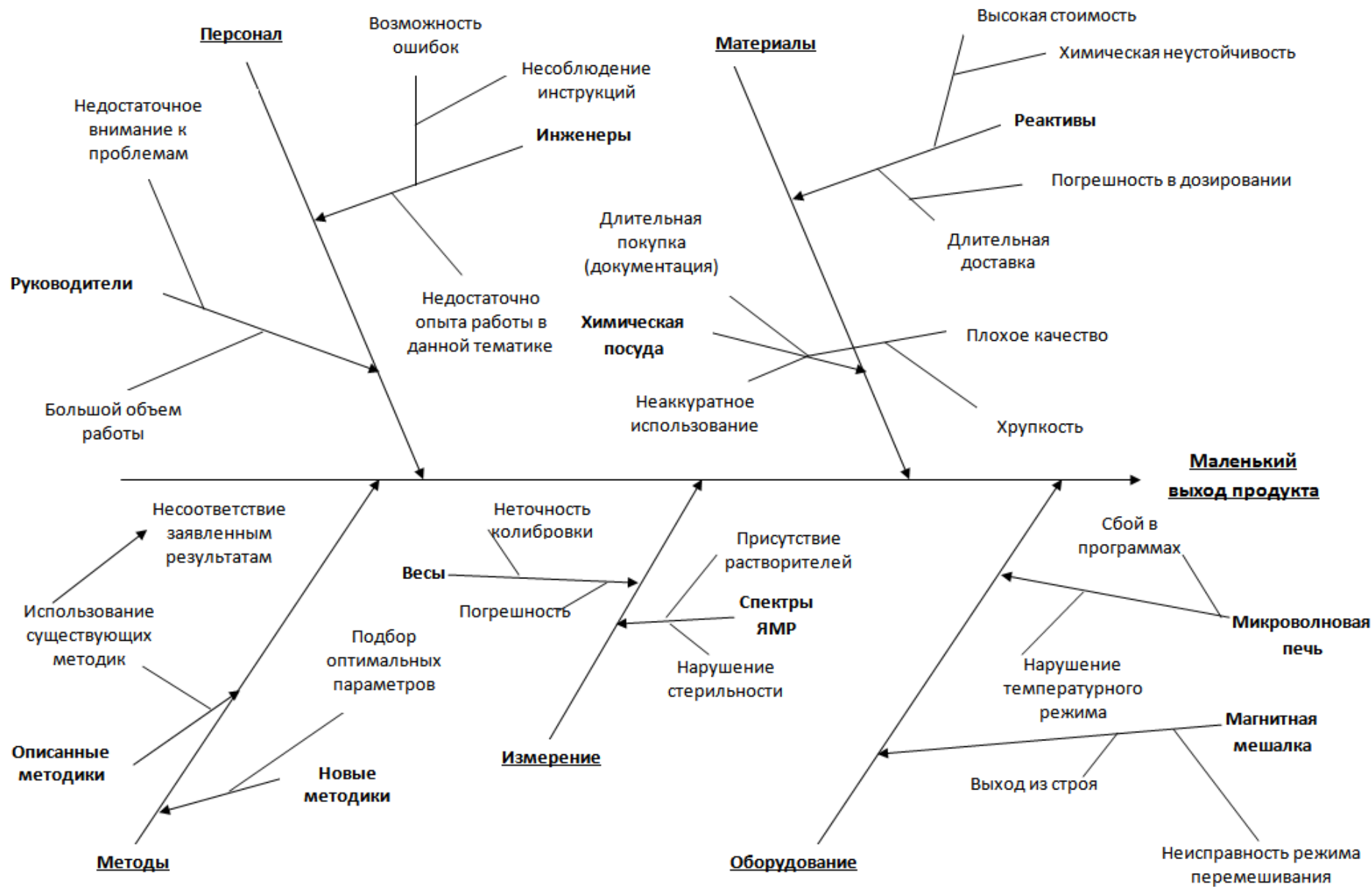


Рисунок 4.2 – Причинно-следственная диаграмма Исикавы

4.1.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка полезно оценить степень ее готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для ее проведения (или завершения). Для этого необходимо заполнить специальную форму (таблица 4.2), содержащую показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта.

Таблица 4.2 - Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	5	5
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	5	4
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	4
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	4	3
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	5	4
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	5	4
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	5	4
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	3	4
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	3	4
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	5	4
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	2	2
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	4	4
13.	Проработаны вопросы финансирования	4	4

	коммерциализации научной разработки		
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	5	4
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	4	3
	ИТОГО БАЛЛОВ	63	57

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i, (4.1)$$

где $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению; B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. Разработка считается перспективной, так как значение и знания разработчика достаточными для успешной ее коммерциализации.

4.1.5 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

Одним из методов коммерциализации данного проекта является торговля патентными лицензиями, позволяющая передать право на производство ФП из пиразоло[3,4-*b*]пиридинов на лицензионной основе.

4.2 Инициация проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, выполняющихся для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание, а также фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются

внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, взаимодействие которых будет влиять на общий результат научного проекта.

4.2.1 Цели и результат проекта

Под целями и результатами проекта подразумевается информация о заинтересованных сторонах проекта, иерархии целей проекта и критериях достижения целей, представленных в таблицах 4.3 и 4.4 соответственно.

Таблица 4.3 - Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Руководитель и исполнитель проекта	Создание патента на основе разработки
Фармацевтическое предприятие	Использование запатентованного метода получения ФП на основе пиразоло[3,4-b]пиридинов

Таблица 4.4 - Цели и результат проекта

Цели проекта:	Разработка нового, экологичного метода получения ФП из пиразоло[3,4-b]пиридинов
Ожидаемые результаты проекта:	Патент на метод получения ФП из пиразоло[3,4-b]пиридинов
Критерии приемки результата проекта:	Наличие патента на метод получения ФП из пиразоло[3,4-b]пиридинов
Требования к результату проекта:	Высокий выход конечного продукта
	Экономичное использование исходных соединений
	Разумное использование энергоресурсов, низкие температуры реакции

4.2.2 Организационная структура проекта

На данном этапе работы решаются следующие вопросы: кто будет входить в рабочую группу данного проекта, определяется роль каждого участника в данном проекте, а также прописываются функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте. Эта информация представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.5 - Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо- затраты, час.
1	Юсубов М.С., НИ ТПУ, Профессор	Руководитель проекта	Контроль исполнения этапов проекта, консультации по вопросам проекта	3544
2	Агафонцев А.М., НИОХ СО РАН Старший научный сотрудник	Эксперт проекта	Контроль исполнения этапов проекта, консультации по вопросам проекта	2776
3	Устименко Ю.П. НИ ТПУ Магистр	Исполнитель проекта	Выполнение проектных работ	3456
4	Ткачев А.В. НИОХ СО РАН, Заведующий лабораторией	Субподрядчик	Снятие спектров ЯМР	2776
ИТОГО:				12552

4.2.3 Ограничения и допущения проекта

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а так же «границы проекта» – параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта.

Таблица 4.6 - Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/ допущения
3.1. Бюджет проекта	2,51 млн.руб.
3.1.1. Источник финансирования	НИ ТПУ
3.2. Сроки проекта:	
3.2.1. Дата утверждения плана управления проектом	01.09.2014
3.2.2. Дата завершения проекта	30.05.2016
3.3. Прочие ограничения и допущения*	Время использования научного оборудования

4.3 Планирование управления научно-техническим проектом

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей.

4.3.1 Контрольные события проекта

Календарный план-график - это графическое изображение взаимосвязи событий и работ, имеющих место в процессе проведения исследований (Таблица 4.7).

Календарный план-график составляется с целью правильной организации и контроля выполнения работы, а также для рационального использования времени, отводимого на выполнение магистерской диссертации работы.

Таблица 4.7 - Контрольные события проекта

№ п/п	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Разработка технического задания	01.09.2014	Техническое задание
2	Выбор направления исследований	01.10.2014	Литературный обзор
3	Теоретические и экспериментальные исследования	01.03.2016	Результаты исследования
4	Обобщение и оценка результатов	01.04.2016	Написание исследовательской части магистерской диссертации
5	Разработка технической документации и проектирование	01.05.2016	Магистерская диссертация
6	Оформление магистерской диссертации	15.06.2016	Диплом магистра

4.3.2 План проекта

В рамках планирования научного проекта необходимо построить календарный и сетевой графики проекта.

Таблица 4.8 - Календарный план проекта

Код работы (из ИСР)	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников
1	Разработка технического задания	15	01.09.2014	15.09.2014	Агафонцев А.М.
2	Выбор направления исследований	15	16.09.2014	01.10.2014	Агафонцев А.М., Устименко Ю.П.
3	Теоретические и экспериментальные исследования	516	01.10.2014	01.03.2016	Юсубов М.С., Агафонцев А.М., Устименко Ю.П., Ткачев А.В.
4	Обобщение и оценка результатов	31	01.03.2016	01.04.2016	Агафонцев А.М., Устименко Ю.П.
5	Разработка технической документации и проектирование	30	01.04.2016	01.05.2016	Агафонцев А.М., Устименко Ю.П.
6	Оформление магистерской диссертации	50	01.05.2016	10.06.2016	Агафонцев А.М., Устименко Ю.П.
ИТОГО:		657	01.09.2014	10.06.2016	

Диаграмма Ганта – это тип столбчатых диаграмм (гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта (рисунок 4.3), на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

Код работы	Вид работы	Исполнители	T _к	Продолжительность выполнения работ																							
				Сен.14			Окт. 14			...			Фев.16			Мар.16			Апр.16			Май 16			Июнь 16		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
1	Разработка технического задания	Руководитель1	15	[Pattern: Dotted]																							
2	Выбор направления исследований	Руководитель1, исполнитель	15		[Pattern: Dotted]																						
3	Теоретические и экспериментальные исследования	Руководитель1, Руководитель2, исполнитель	516				[Pattern: Dotted]																				
							[Pattern: Vertical Lines]																				
							[Pattern: Horizontal Lines]																				
							[Pattern: Diagonal Lines]																				
4	Обобщение и оценка результатов	Руководитель1, исполнитель	31													[Pattern: Dotted]											
																[Pattern: Diagonal Lines]											
5	Разработка технической документации и проектирование	Руководитель1, исполнитель	30													[Pattern: Dotted]											
																[Pattern: Diagonal Lines]											
6	Оформление магистерской диссертации	Руководитель1, исполнитель	50													[Pattern: Dotted]											
																[Pattern: Diagonal Lines]											

Руководитель1 (Юсубов М.С) [Pattern: Dotted]

Исполнитель (Устименко Ю.П.) [Pattern: Diagonal Lines]

Руководитель2 (Агафонцев А.М.) [Pattern: Horizontal Lines]

Субподрядчик (Ткачев А.В.) [Pattern: Vertical Lines]

Рисунок 4.3 - Календарный план-график проведения НИОКР по теме

4.4 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения.

4.4.1 Материальные затраты

Таблица 4.9 - Сырье, материалы, комплектующие изделия и покупные полуфабрикаты

Наименование	Марка, размер	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
1	2	3	4	5
Ацетон	Х.ч.	3	46	138
Сульфат натрия	Ч.	1	75	75
Ацетонитрил	Х.ч.	1	1322	1322
Этилацетат	Х.ч.	2	103	206
Изопропиловый спирт	Х.ч.	1	150	150
Метанол	Х.ч.	3	35	105
Бензол	Ч.	1	486	486
Хлороформ	Ч.	1	110	110
Перекись водорода	Х.ч.	2	60	120
Гидрокарбонат натрия	Ч.	1	221	221
Сульфит натрия	Х.ч.	1	24	24
Гидразина гидрат	Х.ч.	1	249	249
Циклогексанон	Х.ч.	1	10	10
Триэтиламин	Х.ч.	1	32	32
2-хлорпиридин	Х.ч.	1	200	200
Гексан	Х.ч.	5	78	390
Соляная кислота	Х.ч.	1	35,5	35,5
Едкий натр	Ч.	1	27	27
Хлористый метилен	Х.ч.	4	60	240
Пинен	Х.ч.	1	1860	1860
Оксим пинокарвона	Х.ч.	1	2415	2415
Этанол	Х.ч.	1	120	120
Металлический натрий	Ч.	1	124	124
3-иминобутанонитрил	Х.ч.	1	50	50
Гидразин	Х.ч.	1	670	670

Фенантролин	Х.ч	1	8160	8160
Стакан	шт	4	49,5	198
Шпатель	шт	3	84	252
Воронка стеклянная	шт	2	34	68
Пластика для тонкослойной хроматографии		10	2565	25650
Цилиндр	шт	3	75	225
Штатив	шт	3	2205	6615
Колба круглодонная	шт	10	111	1110
Пенициллинки	шт	50	1,5	75
Халат	шт	1	550	550
Перчатки	шт	20	9,8	196
Пробки	шт	10	62,5	620,5
Прямой холодильник	шт	1	390	390
Делительная воронка	шт	2	1050	2100
Всего за материалы				55 319
Затраты с учетом транспортно-заготовительных расходов (3-5%)				56978,57

4.4.2 Расчет затрат на оборудование для научно-экспериментальных работ

Таблица 4.10 - Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

№	Наименование оборудования	Цена единицы оборудования, Кобі,руб	Время использования, Тобі, дни	Норма амортизации, Намі, %	Мощность прибора, N _i , Вт	Сумма амортизационных отчислений, Еам, руб.
1	УФ лампы EN-280L (8 Вт)	23500	200	11	0,008	2585
2	Электроплитка с магнитной мешалкой HP-20D-Unit	18500	400	10,4	0,6	1924
3	Электронные весы E-200	25200	180	8,8	0,03	2217,6
4	Весы аналитические HTR-120CE Shinko	40120	150	8,8	0,03	3530,56
5	Аквадистиллятор ДЭ-4-2М	19467	180	10	0,003	1946,7
6	Испаритель ротационный	149250	250	11	1,03	16417,5

	типа RV-06ML1-ВІКА					
	Итого					28621,36

4.4.3 Основная заработная плата исполнителей темы

Величина расходов по заработной плате определяется, исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок.

Таблица 4.11 - Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель 1	Исполнитель 2	Руководитель 2	Субподрядчик
Календарное число дней	657	642	657	516
Количество нерабочих дней				
- выходные дни	83	81	83	65
- праздничные дни	22	22	22	20
Потери рабочего времени				
- отпуск	86	85	86	68
- невыходы по болезни	0	0	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	443	432	443	347

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением проекта, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату.

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (4.2)$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата;

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб}, \quad (4.3)$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата одного работника;

T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

$Z_{дн}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d}, \quad (4.4)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 24 раб. дня $M=11,2$ месяца, 5-дневная неделя;

при отпуске в 48 раб. дней $M=10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (табл. 4.12).

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_b \cdot (k_{пр} + k_d) \cdot k_p, \quad (4.5)$$

где Z_b – базовый оклад, руб.;

$k_{пр}$ – премиальный коэффициент, (определяется Положением об оплате труда);

k_d – коэффициент доплат и надбавок (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: определяется Положением об оплате труда);

k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Таблица 4.12 - Заработная плата исполнителей НТИ

Исполнители	Категория	Z_b , руб.	$k_{пр}$	k_d	k_p	Z_m , руб.	$Z_{дн}$, руб.	T_p , раб. дн.	$Z_{осн.}$, руб.
Руководитель 1 (Юсубов М.С)	Профессор	34595,56	0,3	0,2	1,3	67461,34	1583,74	443	701596,82
Исполнитель 1 (Устименко)	Инженер	7864,11	0,3	0,2	1,3	15335,01	369,17	432	159481,44

Ю.П.)									
Руководитель 2 (Агафонцев А.М.)	Доцент	23264, 86	0,3	0,2	1,3	45366, 48	1359, 69	347	471811,39
Субподрядчик (Ткачев А.В.)	Инжене р	7864,1 1	0,3	0,2	1,3	15335, 01	369,1	347	128077,7
Итого									1460967,35

4.4.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций.

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} \quad (4.6)$$

$$Z_{\text{доп.руководитель1}} = 0,12 \cdot 701596,82 = 84191,62 \text{ руб.}$$

$$Z_{\text{доп.исполнителя}} = 0,12 \cdot 159481,44 = 19137,77 \text{ руб.}$$

$$Z_{\text{доп.руководитель2}} = 0,12 \cdot 471811,39 = 56617,37 \text{ руб.}$$

$$Z_{\text{доп.субподрядчик}} = 0,12 \cdot 128077,7 = 15369,32 \text{ руб.}$$

Итого: 175316,082 руб.

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,12).

4.4.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования, пенсионного фонда и медицинского страхования от затрат на оплату труда работников.

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (4.7)$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

На 2014 г. в соответствии с Федеральным законом от 24.07.2009 №212-ФЗ установлен размер страховых взносов равный 30%. На основании пункта 1 ст.58 закона №212-ФЗ для учреждений осуществляющих образовательную и научную деятельность в 2014 году водится пониженная ставка – 27,1%.

Таблица 4.13 - Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнители	Категория	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб	$Z_{\text{внеб}}$
Руководитель1 (Юсубов М.С.)	Профессор	701596,82	84191,62	212948,67
Исполнитель (Устименко Ю.П.)	Инженер	159481,44	19137,77	48405,81
Руководитель 2 (Агафонцев А.М.)	Доцент	471811,39	56617,37	143204,19
Субподрядчик (Ткачев А.В.)	Инженер	128077,7	15369,32	38874,14
Итого				443432,81

Итого затраты на заработную плату составят:
 $1460967,35 - 443432,81 = 1017534,54$ руб

4.4.6 Расчет затрат на электроэнергию

Расчет затрат на электроэнергию ведет по формуле:

$$W = N * \tau * 4,37 \quad (4.8)$$

где W – затраты на электроэнергию, руб

N – потребляемая мощность электроприборов, кВт

τ – время работы, ч

4,37 – тариф на электроэнергию, руб

Таблица 4.14 – Затраты на электроэнергию общие за 2 года

Название прибора	Потребляемая мощность, кВт	Время работы, ч	Стоимость электроэнергии, руб.
УФ лампы EN-280L (8 Вт)	0,008	200	7
Электроплитка с магнитной мешалкой HP-20D-Unit	0,6	400	1048,80
Электронные весы E-200	0,03	180	23,60
Весы аналитические HTR-120CE Shinko	0,03	150	19,67
Аквадистиллятор ДЭ-4-2М	0,003	180	2,36
Испаритель ротационный типа RV-06ML1-ВІКА	1,03	250	1125,28
Итого			2226,69

4.4.7 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Таблица 4.15 – Расчет бюджета затрат НИИ

Наименование статьи	Сумма, руб.	Примечание
1. Материальные затраты НТИ	56978,57	Таблица 4.9
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	28621,36	Таблица 4.10
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	1460967,35	Таблица 4.12
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	175316,08	
5. Отчисления во внебюджетные фонды	443432,81	Таблица 4.13
6. Затраты на электроэнергию общие за 2 года	2226,69	Таблица 4.15
7. Накладные расходы	346806,86	16 % от суммы ст. 1-6
8. Бюджет затрат НТИ	2514349,72	Сумма ст. 1-7

4.5 Оценка сравнительной эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат разных вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}} = \frac{2514349,72}{2614372,24} = 0,91 \quad (4.9)$$

$$I_{\phi}^{a1} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} = \frac{2614372,24}{2614372,24} = 1 \quad (4.10)$$

$$I_{\phi}^{a1} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} = \frac{2514349,72}{2592455,17} = 0,96 \quad (4.11)$$

где I_{ϕ}^p – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i -го варианта исполнения;

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Таблица 4.16 – Группировка затрат по статьям аналогов разработки

Наименование статьи	Аналог 1	Аналог 2
1. Материальные затраты НТИ	85852,32	91322,89
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	65621,36	78621,36
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	1460967,35	1460967,35
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	175316,08	175316,08
5. Отчисления во внебюджетные фонды	443432,81	443432,81
6. Затраты на электроэнергию общие за 2 года	3685,23	4108,68
7. Накладные расходы	357580,02	360603,07
8. Бюджет затрат НТИ	2592455,17	2614372,24

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное удешевление стоимости разработки в разы, то есть наша разработка обладает наименьшей стоимостью по сравнению с аналогами.

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a, \quad I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p, \quad (4.12)$$

где I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов;

a_i – весовой коэффициент i -го параметра;

b_i^a, b_i^p – бальная оценка i -го параметра для аналога и разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности представлен в таблице 4.17.

Таблица 4.17 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
Способствует росту производительности труда	0,10	5	4	3
Удобство в эксплуатации (соответствует требованиям потребителей)	0,20	4	3	4
Помехоустойчивость	0,15	5	3	3
Энергосбережение	0,20	5	3	2
Надежность	0,20	4	4	5
Материалоемкость	0,15	5	4	3
ИТОГО	1	28	22	20

$$I_{pm} = 0,1 \cdot 5 + 0,2 \cdot 4 + 0,15 \cdot 5 + 0,20 \cdot 5 + 0,20 \cdot 4 + 0,15 \cdot 5 = 4,6$$

$$I_{am1} = 0,1 \cdot 4 + 0,2 \cdot 3 + 0,15 \cdot 3 + 0,20 \cdot 3 + 0,20 \cdot 4 + 0,15 \cdot 4 = 3,45$$

$$I_{am2} = 0,1 \cdot 3 + 0,2 \cdot 4 + 0,15 \cdot 3 + 0,20 \cdot 2 + 0,20 \cdot 5 + 0,15 \cdot 3 = 3,4$$

Интегральный показатель эффективности разработки ($I_{финр}^P$) и аналога ($I_{финр}^a$) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{финр}^P = \frac{I_m^P}{I_\phi^P}, \quad (4.13)$$

$$I_{финр}^a = \frac{I_m^a}{I_\phi^a} \quad (4.14)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта. Сравнительная эффективность проекта:

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{финр}^P}{I_{финр}^a} = \frac{5,54}{3,45} = 1,6 \quad (4.15)$$

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{финр}^P}{I_{финр}^a} = \frac{5,54}{3,74} = 1,5$$

где \mathcal{E}_{cp} – сравнительная эффективность проекта; $I_{мэ}^P$ – интегральный показатель разработки; $I_{мэ}^a$ – интегральный технико-экономический показатель аналога.

Таблица 4.18 – Сравнительная эффективность разработки

Показатели	Аналог1	Аналог2	Разработка
Интегральный финансовый показатель разработки	1,00	0,91	0,88
Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	3,45	3,4	4,60
Интегральный показатель эффективности	3,45	3,74	5,54
Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,6	1,5	

Вывод: был проведен предпроектный анализ, описана инициализация проекта, спланировано управление НТП, разработка является конкурентоспособной, обладает средней перспективностью, а также определен бюджет НИИ, который составил 2,51 млн. руб.

Список публикаций студента

1. Устименко Ю., Славгородская (Авдиенко) О. И. Влияние способа нейтрализации окислителя на молекулярно-массовое распределение нефтеполимерной смолы [Электронный ресурс] // Ломоносов - 2015: материалы Международного молодежного научного форума, Москва, 13-17 Апреля 2015. - Москва: МАКС Пресс, 2015 - С. 108. - Режим доступа: http://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2015/data/section_32_7110.htm
2. Ustimenko Y. P. , Slavgorodskaya O. I. Influence of unsaturation petroleum resin on the content of epoxy groups // Mendeleev 2015: Book of Abstracts, Saint Petersburg, April 7-10, 2015. - Saint-Petersburg: SPbSU, 2015 - p. 202-203
3. Устименко Ю. -. Проблемы современного инженерного образования с точки зрения студента [Электронный ресурс] // Интеллектуальные энергосистемы: материалы III Международного молодежного форума. В 3 т., Томск, 28 Сентября-2 Октября 2015. - Томск: ТПУ, 2015 - Т. 3 - С. 229-232. - Режим доступа: <http://forumenergy2015.enin.tpu.ru/files/%D0%A2%D0%BE%D0%BC%203.pdf>
4. Устименко Ю. -. 2-Иодоксибензойная кислота (IBX) реагент для иодметоксилирования алкенов и алкинов // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XVI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 115-летию со дня рождения профессора Л.П. Кулёва: в 2 т., Томск, 25-29 Мая 2015. - Томск: ТПУ, 2015 - Т. 1 - С. 171-173
5. Устименко Ю.П. Синтез хиральных пиридинов по реакции оксима пинокарвона с 5-аминопиразолами // Материалы 54-й Международной научной студенческой конференции МНСК-2016: Химия / Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск, 2016. 174 с.